

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РЕДЬКІНА ЄВГЕНІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 615.454.2'273:[615.032:611.35].011/.014-047.37

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ДІЇ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи

та судова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Є. А. Редькіна

Науковий керівник Гладишев Віталій Валентинович, доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Редькіна Є. А. Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» (226 – Фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена розробці науково обгрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу антиагрегантної дії з клопідогрелем – супозиторіїв ректальних, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її гілки) і м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку та інше) типу, з формуванням поодиноких і множинних вогнищ ліпідних, головним чином холестеринових відкладень – атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Клінічним проявом атеросклерозу є атеротромбоз, що лежить в основі переважної більшості гострих уражень коронарних (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарду), мозкових (транзиторні ішемічні атаки, гострий ішемічний інсульт) і периферичних артерій (гостра ішемія кінцівок). Усі види атеротромбозу широко поширені і нині займають провідне місце в структурі загальної смертності у більшості розвинених країн.

Існуючий тісний взаємозв'язок атерогенезу і тромбоутворення патогенетичне виправдовує призначення атеротромботичних препаратів як з лікувальною метою, так і для первинної і вторинної профілактики. У зв'язку з

цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу.

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів з механізмом тромбоцитарної антиагрегації займає клопідогрель. Він відноситься до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування аденозиндіфосфату із специфічними рецепторами. Окрім цього клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Також застосування клопідогрелю приводить до достовірного зниження рівня тригліцеридів і оптимізації інших показників ліпідограми.

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі таблеток, покритих оболонкою, містять 75 міліграм діючої речовини вітчизняного або імпортного походження. У вітчизняній медичній практиці використовують також пігулки, що містять 300 міліграм клопідогрелю («Плавікс», Франція).

Відомо, що при пероральному шляху введення численні препарати інактивуються ферментами кишкового тракту навіть при використанні ліпосом, що захищають субстанцію. Досягнення клінічного ефекту після перорального прийому клопідогрелю спостерігається до 3-ої год після прийому. При цьому в ряді клінічних ситуацій необхідно отримати виражений антитромботичний ефект в максимально короткі терміни. Зокрема, при гострому коронарному синдромі вже є атеросклеротична бляшка з пошкодженою поверхнею, у зв'язку з чим ризик несприятливих подій збільшується у декілька разів. Також під час проведення процедур черезшкірних коронарних втручань (транслюмінальна балонна дилатація, стентування, ексимерна лазерна ангіопластика) неминуче ушкоджується ендотелій артерій. Природною реакцією на ушкодження ендотелію з боку системи гемостазу являється активація тромбоцитів. Наслідок цієї активації - тромбоз коронарної артерії в місці втручання. Тому швидка і ефективна блокада агрегації тромбоцитів - основа терапії хворих з гострим

коронарним синдромом і пацієнтів, що піддалися черезшкірним коронарним втручанням.

При ректальному введенні велика частина лікарського засобу абсорбується і через нижні гемороїдальні вени поступає в системний кровоток, минувши печінку, що значно прискорює настання вторинної фармакологічної реакції і дозволяє пролонгувати її в часі. При цьому більша частина лікарської речовини абсорбується й через нижні гемороїдальні вени надходить у системний кровоток, минаючи печінку, тобто лише незначна її порція піддається пресистемному метаболізму. Але, можливо, головною перевагою при цьому способі призначення препаратів є те, що лікарські засоби не піддаються впливу ферментів кишкового тракту. Перевагою ректального шляху введення є в та, що ректально можна призначати лікарські засоби із подразнювальною дією, пероральне використання яких у хворого не можливе (особливо на тлі супутньої патології кишечника, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки). Ректально зручно призначати ліки дітям, людям похилого віку, хворим після перенесених операцій на органах шлунково-кишкового тракту, пацієнтам у несвідомому стані, при блюванні, непрохідності кишечника.

Створення нової аплікаційної ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв, що дозволяють прискорити настання фармакологічної дії препарату, збільшити ступінь його біологічної доступності, розширити можливості його застосування і запропонувати вітчизняній кардіології і неврології ефективний інноваційний антиагрегантний фармакотерапевтичний засіб є актуальним для сучасної фармацевтичної і медичної науки. Успішна реалізація цього проекту дозволить запропонувати вітчизняній кардіології і неврології ефективний, комплаєнтний і доступний для широких верств населення України препарат для ефективної терапії атеротромботичних ускладнень і створить реальну альтернативу імпортованим фармакотерапевтичним засобам.

Проаналізовано та узагальнено відомості сучасних джерел літератури у сфері фармакотерапії атеротромботичній патології. Виявлені путі її оптимізації та доведено, що клопідогрель є одним із найбільш ефективних і клінічно цінних антиагрегантних засобів. Використання трансмукозного шляху уведення клопідогрелю, зокрема ректального, у відповідних м'яких аплікаційних формах і усунути негативні явища, що виникають при системному застосуванні даного активного фармацевтичного інгредієнту. Проведений аналіз літератури дозволяє прогнозувати актуальність і перспективність розробки ректальних м'яких фармакотерапевтичних засобів клопідогрелю для кардіологічної та неврологічної практики.

Встановлено, що забезпечення населення України доступними і ефективними антиагрегантними лікарськими засобами здійснюється в недостатній мірі. Це обумовлює доцільність і необхідність досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі клопідогрелю, які спроможні поєднувати доступну ціну і комплаєнтність з високою ефективністю і безпечністю при застосуванні.

Основними фармацевтичними факторами, що мають істотний вплив на інтенсивність вивільнення клопідогрелю із ректальних супозиторіїв, є природа допоміжних речовин (поверхнево-активних речовин і основи) і концентрація поверхнево-активних речовин. Виявлено, що оптимальні біофармацевтичні показники цієї лікарської форми забезпечує носій, який представляє собою комплекс поліетиленоксидної основи і 2% твіну-80.

Науково обґрунтований температурний режим виготовлення супозиторіїв з клопідогрелем, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих і допоміжних речовин. Виявлено, що розроблена ректальна лікарська форма клопідогрелю за структурно-механічними властивостями відноситься до тиксотропних систем, що підтверджується відповідним показником «механічної стабільності» (1,14).

За допомогою термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між клопідогрелем, поверхнево-активними речовинами,

компонентами поліетиленоксидної основи і стійкість даної механічної суміші складових супозиторної рецептури в межах температур, що супроводжують виробництво цієї ректальної лікарської форми.

Виявлено, що виробництво лікарської форми клопідогрелю для ректального застосування не потребує застосування в своєму складі допоміжних речовин-консервантів, оскільки рівень мікробної контамінації розробленого препарату відповідає вимогам Державної Фармакопеї України до лікарських засобів для ректального введення.

Основні фізико-хімічні властивості та рівень мікробної контамінації м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю залишаються стабільними на протязі 1 року (дослідження тривають) експериментального зберігання супозиторіїв капсулах парафінованих в умовах холодильника (2-8°C).

Доклінічними дослідженнями розроблених ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г встановлено, що вони відносяться до III класу токсичності (помірно токсичні), не проявляють шкіроподразнюючої дії. Доведена виражена індукована антиагрегаційна активність розробленої лікарської форми, що значущо перевищує такий показник у порівнянні з пероральним застосуванням клопідогрелю у таблетованій формі. При цьому виявлена задовільна переносимість супозиторіїв з клопідогрелем при практичній відсутності побічних реакцій від їх застосування.

На підставі комплексних фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, фармакотехнологічних, та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем на гідрофільній основі для запобігання атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом: без підйому сегменту ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарду без зубця Q), профілактиці тромбозу гемороїдальних вен, а також проявів атеротромбозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда ішемічний інсульт або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок). Запропонована науково обґрунтована

технологічна схема виробництва ректального аплікаційного препарату клопідогрелю та встановлені контрольні параметри технологічного процесу.

Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю в умовах аптек, яка запропонована у формі інформаційного листа Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Черкаського ОКП «Фармація», Миколаївського ПКВО «Фармація», Київського КП «Фармація», ПрАТ «Ліки Кіровоградщини». Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри організації і економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-франківський національний медичний університет», кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

Ключові слова: технологія, клопідогрель, м'які ректальні лікарські засоби, супозиторії ректальні, антиагрегативна дія.

ANNOTATION

Redkina E. A. Development of composition, technologies and researches of rectal suppositories of antiaggregate action with clopidogrelum. – Qualifying scientific work with the rights of the manuscript.

Candidate's thesis of Pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.01 – Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). Zaporizzhia State Medical University, Zaporizzhia, Zaporizzhia State Medical University, Zaporizzhia, 2020.

The thesis is dedicated to development of the scientifically grounded composition and technology of manufacture of the antiplatelet semisolid applicative

dosage form with clopidogrel – rectal suppositories with high efficacy and stability on the base of investigations of their physico-chemical, biopharmaceutical, rheologic, microbiologic and pharmaco-technological properties.

Atherosclerosis is the most widespread chronic disease of elastic (an aorta, its branches) and muscular-elastic (cardiac, cerebral arteries etc.) arteries with forming single and multiple lipid, particularly, cholesterol depositions – the plaques on the arteries' inner side. Atherothrombosis is the clinical manifestation of atherosclerosis, it is laying at the base of overwhelming majority of acute coronal (unstable angina, acute myocardial infarction), cerebral (ischemic episodes, acute ischemic stroke) and peripheral arterial (acute ischemia of limbs) involvement. All kinds of atherothrombosis are wide spread and take the front place in structure of total mortality in the most of developed countries.

Close relationship between atherogenesis and platelet formation proves prescription the atherothrombotic medications as for treatment, so for primary and secondary preventive measures. So, evidence-based medicine recommends antiplatelets as the first link for prevention of acute vascular events with different etiologies.

During last years a clopidogrel has been played the lead role as a medication with platelet antiaggregant mechanism. It belongs to the pharmacological group of adenosine receptor antagonists which suppress the platelet activation by the selective binding adenosine triphosphate with specific receptors. Besides clopidogrel has a strong polyvalent antiplatelet effect. Also, administration of clopidogrel leads to reliable decrease of triglycerides level and optimization other indexes in lipidogram.

At present on Ukrainian pharmaceutical market clopidogrel is being presented in form of coating tablet 75 mg domestically produced and imported. Besides, domestic medical practice also uses clopidogrel 300 mg tablets (“Plavix”, France).

It is well known that great amount of medications is inactivated by the enzymes of gastrointestinal tract even in liposomes for active substance's protection when oral route of administration is used. Clinical effect is observed before 3 hours after oral administration of clopidogrel. Herewith in some clinical situations it is

necessary to obtain expressed antiplatelet effect during the shortest time period. For instance, acute coronary syndrome when a plaque has already damaged and, so, danger of negative effects rises a lot. Also, during coronary percutaneous operations (transluminal balloon dilatation, stenting, eximer laser angioplasty) the arterial endothelium becomes damaged. Natural response to endothelium damage from hemostasis system is platelets activation. As a result, thrombosis of the coronary artery is observed in the place of intrusion. that's why a rapid and effective block of platelets aggregation is a base of therapy for patients with acute coronary syndrome and persons after percutaneous coronary intrusions.

After rectal administration the great amount of drug absorbs and through the lower hemorrhoidal veins reaches the systemic bloodstream avoiding the liver, that significantly increases secondary pharmacological reaction and allows to prolong it. Thus, medical substance mostly absorbs and through the lower hemorrhoidal veins reaches the systemic bloodstream avoiding the liver, so only insignificant portion of it is exposed to presystemic metabolism. But it might be the main advantage of this route of administration is a fact that medications do not be expose to influence of gastrointestinal enzymes. The advantage of the rectal administration is possibility of using drugs with irritative effect when oral route is impossible (especially with associated intestinal pathologies, stomach or duodenal ulcer). Rectal route is convenient for children, older persons, patients after gastrointestinal surgery, unconscious persons, having vomiting, intestinal obstruction.

Development of the new applicate clopidogrel rectal dosage form – suppository which allows to increase the pharmacological effect, improve its bioavailability, widen potential of using it and present to domestic cardiology and neurology the effective innovative antiplatelet is actual for modern pharmaceutical and medical science. Successful realization of this project will allow to propose for domestic cardiology and neurology effective, with good compliance and available for the most of Ukrainians medication for effective therapy of atherothrombotic complications and create the real alternative to imported drugs.

Current literature in the field of pharmacotherapy of atherothrombotic pathology were analyzed and compiled. The routes of its optimization were found. And it was proved that clopidogrel was one of the most effective and clinically valuable antiplatelet. Using of transmucosal route of clopidogrel administration, in particular, rectal in semisolid applicative dosage forms will allow to prevent side effects associated with systemic administration of this active pharmaceutical ingredient. Literature analysis allow to predict actuality and perspective of development of rectal semisolid pharmacotherapeutic medicines with clopidogrel for cardiologic and neurological practice.

It was established that Ukrainians are providing with insufficient amount of available and effective antiplatelets. This fact may condition the acceptability and necessity of investigations in the field of creating new domestic medications for this area with clopidogrel which may connect available price and compliance with the high efficacy and safety during administration.

The main pharmaceutical factors with significant influence on intensity of clopidogrel releasing from the rectal suppository are nature of excipients (surfactants and a base) and concentration of surfactants. It was revealed that the complex polyethylene glycol base and 2% twin-80 had provided dosage form with optimal biopharmaceutical characteristics.

Temperature conditions for manufacturing of clopidogrel suppository providing with appropriate fluidity of suppository mass and uniform distribution of active substance and excipients were scientifically substantiated. It was revealed that developed rectal dosage form with clopidogrel related to thixotropic systems and appropriate «mechanical stability» value (1,14) had proved it.

Thermogravimetric analysis proved absence of interaction between clopidogrel, the surfactants, the components of polyethylene glycol base and stability of this mechanical mixture of ingredients in temperature limits for manufacturing of this rectal dosage form.

It was revealed that manufacturing of the dosage form with clopidogrel for rectal use need not adding of excipients-preservatives to the composition because

level of microbial contamination of the developed medication met the requirements of medicines for rectal administration of State Pharmacopoeia of Ukraine.

The main physico-chemical characteristics and level of microbial contamination of the semisolid rectal dosage form with clopidogrel have been staying stable for 1 year (investigations are going on) of experimental suppository storage in paraffine capsules in a refrigerator (2-8°C).

Preclinical investigations of the developed rectal suppositories with clopidogrel 0,075 g show their belonging to the III class toxicity (moderately toxic), absence of skin irritative effect. Expressed induced antiplatelet activity, more significant than oral administration of clopidogrel tablets, of the developed dosage form was proved. Meanwhile, a satisfactory tolerance to administration of suppository with clopidogrel and absence of the side effects were revealed.

On the base of complex physico-chemical, biopharmaceutical, rheologic, pharmaco-technological and biologic investigations an optimal composition and technology of manufacturing of rectal suppository with clopidogrel on the hydrophilic base for prevention of atherothrombosis complications for patients with acute coronary syndrome: without rising ST segment (unstable angina or myocardial infarction without a wave Q), prevention of hemorrhoidal veins thrombosis and, also, atherothrombosis for patients after myocardial infarction, ischemic stroke or with diseases of peripheral arteries (arterial diseases and atherothrombosis of legs' veins) were developed. Technological scheme of manufacturing of rectal applicative medication with clopidogrel was scientifically substantiated and control parameters of technological process were established.

Technology of compounding of the rectal suppositories with clopidogrel was scientifically substantiated and proposed in form of informational letter of the Ministry of Health of Ukraine on «Pharmacy» problem,

Materials of informational letter were implemented in practice of pharmacies of Cherkassy Regional Public Utilities Company «Pharmacia», Mykolaiv Regional Public Utilities Company «Pharmacia», Kyiv Public Utilities Company «Pharmacia», Private Joint-Stock Company «Liky Kirovogradshiny». Materials of the thesis were

implemented in scientific and educational process of technological subjects in department of Industrial Technology of Drugs National University of Pharmacy, department of Pharmacy Management, Economics and Technology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, department of Pharmacy Management, Economics and Technology Ivano-Frankivsk National Medical University, department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy Shupyk National Medical academy of Postgraduate Education.

Keywords: technology, clopidogrel, semisolid rectal dosage forms, rectal suppositories, antiplatelet action.

Список публікацій здобувача

1. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладішев В. В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3. 4. С. 12-15. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, виконав обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

2. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладішев, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 214-213. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

3. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74-78. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

4. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В.

Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 185- 189. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

5. Редькина Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с клопидогрелем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 281-285. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

6. Редькина Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования суппозиториев с клопидогрелем. *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 6. С. 779-785. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

7. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишева С. А. Доцільність розробки нової лікарської форми з клопидогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х., 2016. С. 493. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

8. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопидогрелю. *XXI Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017*. С. 235. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

9. Редькина Е. А., Гладишева С. А. О влиянии концентрации поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 трав., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 168. (Дисертант самостійно

здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

10. Редькина Е. А., Гладишева С. А., Бурлака Б. С. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозитория. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14-15 листоп. 2017 р. Х., 2017. С. 241-242. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

11. Редькина Е. А., Гладишева С. А. Изучение влияния температурного режима изготовления суппозитория с клопидогрелем на стабильность ингредиентов лекарственной формы. *Сучасні методи корекції вузрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : збірник наукових праць Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології, 19 жовт. 2018 р. Х., 2018. С. 110-111. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

12. Редькина Е. А., Гладышев В. В. Изучение реологических характеристик ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць VII Міжнародної наук.-практ. дистанційної конференції, вип. 5. Х., 2018. С. 329-331. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

13. Редькина Е. А., Гладышев В. В., Кечин І. Л. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2018. Вип. 27 з проблеми «Фармація», № 355-2018. 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування супозиторіїв ректальних з клопідогрелем, підготував інформаційний лист до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ОБЛАСТІ АНТИТРОМБО- ЦИТАРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ В КАРДІОЛОГІЇ І НЕВРОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Роль сучасних антитромботичних препаратів у лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань	27
1.2 Місце клопідогрелю в клінічній практиці.....	32
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	36
2.1 Вибір загальної методології досліджень.....	36
2.2 Об’єкти досліджень.....	37
2.3 Методи досліджень.....	40
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМА- ЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИАГРЕГАНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ...	43
3.1 Дослідження товарної кон’юнктури фармацевтичного ринку антиагрегантів України.....	43
3.2 Вивчення цінової кон’юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів.....	70
3.3 Обґрунтування необхідності розробки нової лікарської форми з клопідогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку.....	83
ВИСНОВКИ.....	83
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ...	92
4.1 Розробка оптимального складу і біофармацевтичне вивчення	92

супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.....	
4.2 Обґрунтування оптимальної концентрації поверхнево-активних речовин в ректальних супозиторіях з клопідогрелем.....	95
4.3 Дослідження реологічних характеристик супозиторних мас з клопідогрелем.....	98
4.4 Термогравіметричне вивчення супозиторіїв з клопідогрелем...	102
4.5 Мікробіологічне дослідження супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.....	105
4.6 Розробка технології виробництва супозиторіїв з клопідогрелем.....	107
4.7 Дослідження стабільності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.....	120
ВИСНОВКИ.....	126
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ РЕКТАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ.....	130
5.1 Обговорення результатів вивчення нешкідливості клопідогрелю в субстанції та ректальній лікарській формі.....	130
5.1.1 Дослідження гострої токсичності клопідогрелю.....	132
5.1.2 Дослідження гострої токсичності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.....	134
5.1.3 Оцінка місцево-подразнюючої дії клопідогрелю в формі ректальних супозиторіїв.....	137
5.2 Порівняльне вивчення специфічної активності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.....	139
ВИСНОВКИ.....	142
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТКИ.....	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндіфосфат;
АСК	– ацетилсаліцилова кислота;
АТТ	– антитромботична терапія;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
ВКЯ	– відділ контролю якості;
ГКС	– гострий коронарний синдром;
ГНД	– галузевий нормативний документ;
ГНД	– галузевий нормативний документ;
ГОСТ	– державний галузевий стандарт СРСР;
ГП	– глікопротеїн;
ДСТУ	– державний стандарт України;
ДФ СРСР	– державна Фармакопея СРСР;
ДФУ	– державна Фармакопея України;
ЕКГ	– електрокардіограма;
ЄФ	– Європейська Фармакопея;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
КУО	– колонієутворююча одиниця;
М. м.	– молекулярна маса;
МОЗ України	– Міністерство охорони здоров'я України;
МКЯ	– методи контролю якості;
МС	– механічна стабільність;
ПАР	– поверхнево-активна речовина;
ПЕО	– поліетиленоксид;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
ФДЕ	– фосфодіестераза;
ЦОГ	– циклооксигеназа;
ЧКВ	– черезшкірні коронарні втручання;

- ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
АНА – American Heart Association.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її гілки) і м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку та ін.) типу, з формуванням поодиноких і множинних вогнищ ліпідних, головним чином холестеринових відкладень – атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Клінічним проявом атеросклерозу є атеротромбоз, що лежить в основі переважної більшості гострих уражень коронарних (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарду), мозкових (транзиторні ішемічні атаки, гострий ішемічний інсульт) і периферичних артерій (гостра ішемія кінцівок) [1, 2]. Усі види атеротромбозу широко поширені і нині займають провідне місце в структурі загальної смертності у більшості розвинених країн [3, 4].

Існуючий тісний взаємозв'язок атерогенезу і тромбоутворення патогенетично виправдовує призначення атеротромботичних препаратів як з лікувальною метою, так і для первинної і вторинної профілактики. У зв'язку з цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу [5, 6].

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів з механізмом тромбоцитарної антиагрегації займає клопідогрель. Він відноситься до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ із специфічними рецепторами. Окрім цього клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Також застосування клопідогрелю приводить до достовірного зниження рівня тригліцеридів і оптимізації інших показників ліпідограми [7, 8].

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі таблеток, покритих оболонкою, що містять 75 мг діючої речовини

вітчизняного або імпортного походження. У вітчизняній медичній практиці використовують також таблетки, що містять 300 мг клопідогрелю («Плавікс», Франція) [9].

Відомо, що при пероральному введенні численні препарати інактивуються ферментами кишкового тракту навіть при використанні ліпосом, що захищають субстанцію [10]. Досягнення клінічного ефекту після перорального прийому клопідогрелю спостерігається до 3-ої години після прийому [11]. При цьому в ряді клінічних ситуацій необхідно отримати виражений антитромботичний ефект в максимально короткі терміни. Зокрема, при гострому коронарному синдромі вже є атеросклеротична бляшка з пошкодженою поверхнею, у зв'язку з чим ризик несприятливих подій збільшується у декілька разів. Також під час проведення процедур черезшкірних коронарних втручань (транслюмінальна балонна дилатація, стентування, ексимерна лазерна ангіопластика) неминуче ушкоджується ендотелій артерій. Природною реакцією на ушкодження ендотелію з боку системи гемостазу являється активація тромбоцитів. Наслідок цієї активації – тромбоз коронарної артерії в місці втручання. Тому швидка і ефективна блокада агрегації тромбоцитів – основа терапії хворих з гострим коронарним синдромом і пацієнтів, що піддалися черезшкірним коронарним втручанням [12, 13].

При ректальному введенні велика частина лікарського засобу абсорбується і через нижні гемороїдальні вени поступає в системний кровоток, минуючи печінку, що значно прискорює настання вторинної фармакологічної реакції і дозволяє пролонгувати її в часі. При цьому більша частина лікарської речовини абсорбується й через нижні гемороїдальні вени надходить у системний кровоток, минаючи печінку, тобто лише незначна її порція піддається пресистемному метаболізму. Але головною перевагою при цьому способі призначення препаратів є те, що лікарські засоби не піддаються впливу ферментів кишкового тракту. Перевагою ректального шляху введення є і те, що ректально можна призначати лікарські засоби із подразнювальною дією,

пероральне використання яких у хворого не можливе (особливо на тлі супутньої патології кишечника, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки). Ректально зручно призначати ліки дітям, людям похилого віку, хворим після перенесених операцій на органах шлунково-кишкового тракту, пацієнтам у невідомому стані, при блюванні, непрохідності кишечника [14-16].

У зв'язку з цим перспективним видається створення аплікаційної ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв, що дозволяють прискорити настання фармакологічної дії препарату, збільшити ступінь його біологічної доступності, розширити можливості його застосування і запропонувати вітчизняній кардіології і неврології ефективний інноваційний антиагрегантний фармакотерапевтичний засіб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635).

Автором особисто проведені дослідження зі створення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем для антиагрегантної терапії у пацієнтів з високим цереброваскулярним ризиком.

Мета і завдання дослідження

Метою досліджень є розробка науково обґрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу антиагрегантної дії з клопідогрелем – супозиторіїв ректальних, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

– проаналізувати та узагальнити літературні дані відносно сучасного стану антитромбоцитарної фармакотерапії в кардіології і неврології;

- провести маркетинговий аналіз товарної та цінової політики вітчизняного ринку антиагрегантних лікарських засобів;
- науково обґрунтувати вибір фармацевтичних чинників: виду основи, поверхнево-активних речовин, технологічних прийомів для м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- вивчити структурно-механічні властивості м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- розробити і обґрунтувати технологію виготовлення розробленої м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- вивчити стабільність розроблених супозиторіїв ректальних з клопідогрелем;
- вивчити специфічну активність та нешкідливість супозиторіїв для ректального застосування з клопідогрелем;
- розробити нормативну документацію на екстемпоральне виготовлення ректальної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв.

Об'єкт дослідження: розробка оптимального складу і раціональної технології ректальних супозиторіїв з клопідогрелем; вивчення специфічної активності та нешкідливості розробленої лікарської форми.

Предмет дослідження: клопідогрель, допоміжні речовини (супозиторні носії, поверхнево-активні речовини, пластифікатори та інше), м'які лікарські форми.

Методи дослідження

Зовнішній вигляд та однорідність ректальних супозиторіїв з клопідогрелем встановлювали органолептично; стійкість супозиторних систем встановлювали шляхом визначення часу розпаду лікарської форми, термогравіметричних та пружно-в'язко-пластичних властивостей; вивчення інтенсивності вивільнення клопідогрелю з супозиторних основ-носіїв проводили методом рівноважного діалізу за Кривчинським з наступним кількісним визначенням АФІ методом прямої спектрофотометрії; контроль мікробної контамінації лікарської форми проводили, розраховуючи кількість

мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату; біологічну активність встановлювали: гостру токсичність – методом Прозоровського В. Б., вивчення можливої наявності місцево подразнювальної дії – методом нашкірних аплікацій, антиагрегаційну активність супозиторіїв з клопідогрелем досліджували оцінкою їх впливу на динаміку зміни індукованої аденозиндіфосфатом агрегації тромбоцитів на біохімічній моделі патології.

Наукова новизна отриманих результатів

На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень вперше науково обгрунтовано і експериментально підтверджено склад та технологію виготовлення високоефективної і стабільної ректальної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв для кардіологічної та неврологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розроблених супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розробленої м'якої лікарської форми клопідогрелю для ректального введення.

Вивчені умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розробленої композиції.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено склад і технологію нової м'якої аплікаційної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв ректальних на гідрофільній основі для запобігання атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом: без підйому сегменту ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарду без зубця Q), профілактиці тромбозу гемороїдальних вен, а також проявів атеротромбозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 355–2018 (вип. 27 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки (дод. А).

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Черкаського обласного комунального підприємства «Фармація» (акт впровадження від 28 листопада 2019 р.), Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 07 листопада 2019 р.), Київського комунального підприємства «Фармація» (акт впровадження від 13 листопада 2019 р.), ПрАТ «Ліки Кіровоградщини» (акт впровадження від 26 листопада 2019 р.) (дод. Б.1-Б.4).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 28 червня 2019 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 27 вересня 2019 р.), кафедри організації і економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 25 жовтня 2019 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 21 червня 2019 р.) (дод. В.1-В.4).

Особистий внесок здобувача

Особисто автором проведено аналіз даних літератури щодо сучасного стану антитромбоцитарної фармакотерапії атеротромбозу та маркетингові дослідження ринку антиагрегантів. Науково обгрунтовано склад та технологію апікаційної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв ректальних. Проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних властивостей розробленого фармако-терапевтичного засобу клопідогрелю для ректального застосування. За участю автора досліджено нешкідливість та специфічну активність, проведено мікробіологічне вивчення. Результати досліджень статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом особисто. Дисертантом

розроблено технологію екстемпорального виготовлення та промислового виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник Гладишев В. В. та науковці Ткаченко Н. О., Пухальська І. О., Бурлака Б. С., Кечин І. Л., Цурпал А. І.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника.

Апробація результатів дисертації

Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи повідомлені на XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017), I Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017 р.), III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)» (Запоріжжя, 2018), Міжнародній науково-практичній конференції з клінічної косметології «Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога» (Харків, 2018 р.), VII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2018 р.).

Апробацію роботи проведено на міжкафедральному семінарі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 06 грудня 2019 р.

Публікації

Основний зміст роботи опубліковано в 13 наукових роботах, серед яких – 6 статей у наукових фахових виданнях, включених до наукометричних баз, (серед яких 1 стаття у віданні іноземної держави), 6 тез доповідей та 1 інформаційний лист МОЗ України.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 108 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 5 додатків. Робота ілюстрована 35 таблицями і 14 рисунками. Список літератури включає 159 джерел, з яких 43 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ОБЛАСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ В КАРДІОЛОГІЇ І НЕВРОЛОГІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Реакції згортання крові є домінуючим чинником формування атеротромботичної патології. При знаходженні організму в стані фізіологічної норми ці механізми забезпечують відновлення судин у разі їх ушкодження. Проте у разі патологічних змін реологічних характеристик крові і стінки кровоносних судин вони ж є головною причиною їх оклюзії і появи тромботичних мас [17].

Цілями антиагрегантної або антитромботичної терапії є різні етапи каскаду реакцій згортання крові. Її призначення потрібне у разі стабільної ішемічної хвороби серця, гострого коронарного синдрому, а також для профілактики гострих порушень мозкового кровообігу [18, 19]. Бажано і доцільне проведення антитромботичної терапії для профілактики кардіоваскулярних тромбозів і пацієнтів, що відноситься в групі ризику з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії, цукрового діабету, патології периферичних судин [20]. У разі наявності ревматичних вад мітрального клапану, деяких порушень серцевого ритму, оперативного лікування клапанів серця АТТ можливо використовувати як альтернативу призначення варфарину [21].

Однією з основних особливостей АТТ є необхідність її проведення упродовж дуже тривалого часу, а іноді і довічно.

1.1 Роль сучасних антитромботичних препаратів у лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань

Нині відомі більше 20 різних активних фармацевтичних інгредієнтів, фармакотерапевтичні засоби на основі яких мають функцію пригнічення

тромбоцитів. По механізмах реалізації цього механізму зараз виділяють 5 наступних класів антиагрегантів :

- інгібітори циклооксигенази-1 – ЦОГ-1
- антагоністи рецепторів P2Y₁₂ (тієнопіридін)
- інгібітори глікопротеїну (ГП) IIb/ IIIa
- інгібітори фосфодіестерази
- інгібітори рецепторів тромбіну PAR [22].

Представником першої групи є ацетилсаліцилова кислота, вивчення механізмів інгібування якої процесів активації і агрегації тромбоцитів проводилися ще з середини 60-х років ХХ-го століття і яка тривалий час була практично основною антитромбоцитарних препаратів. Препарат безповоротно і вибірково інгібує циклооксигеназу-1 і циклооксигеназу-2, що відповідають за утворення простацикліну, синтез простагландинів і тромбоксану ТхА₂, що відповідає за активацію тромбоцитів [23, 24].

Оскільки тромбоцит не може повністю відновити ацетильований фермент ядра після одноразового прийому АСК в добу, то вважають, що його антиагрегантний ефект незворотній. При цьому препарат гальмує синтез ТхА₂ в тромбоцитах сильніше, ніж утворення в клітинах ендотелію простацикліну. У зв'язку з цим дія АСК, особливо при прийомі в малих дозах, на рівні ендотеліальних клітин слабкіше і менш триваліше. Препарат призначають при артеріальних тромбозах будь-якої локалізації в дозах від 75 до 350 міліграма в добу. При цьому в результаті багатоцентрових рандомізованих клінічних випробування CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) і CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) було встановлено, що доза АСК менше 100 міліграм в добу є найбільш безпечною для пацієнтів у світлі відсутності виникнення небезпечних кровотеч. В результаті підвищення добової дози препарату доказового збільшення антитромботичної активності виявлене не було [25-27].

Проте дози 100-325 міліграм АСК в добу доказово підвищують вірогідність розвитку шлунково-кишкових кровотеч і інших ускладнень, таких як гастропатії, погіршення симптоматики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, поява болів або дискомфорту в області шлунку. До основної групи ризику при цьому знаходяться особи, що мають виразкову хворобу шлунку і (чи) дванадцятипалої кишки. Високий рівень ульцерогенної дії АСК і інші протипоказання (бронхіальна астма, вагітність), а також нерідко виникаюче явище резистентності до препарату послужило до активного пошуку інших антиагрегантних препаратів [28-31].

До групи тієнопіридинів (антагоністів рецепторів P2Y₁₂) відносяться тіклопідин, клопідогрель, тікагрелор, прасугель, кангрелор, еліногрель. Дані АФІ є інгібіторами агрегації тромбоцитів, індукованою АДФ. В результаті цього відбуваються безповоротні зміни в рецепторі P2Y₁₂ тромбоцитів [32, 33].

Тіклопідин являвся тієнопіридином першого покоління. І хоча було виявлено, що його ефективність перевершує таку для АСК призначають його досить рідко із-за цілого ряду серйозних побічних реакцій. До основних з них відносять нейтропенію і тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, виникаючу практично у кожного десятого пацієнта [34-36].

Дія клопідогрелю, а точніше його активного метаболіту, заснована на його ковалентній взаємодії з рецепторами P2Y₁₂ тромбоцитів, що робить неможливим відновлення їх функції [37].

Прасугрель, який відноситься до третього покоління тієнопіридинів також відноситься до проліків, активний метаболіт якого з'являється в результаті взаємодії з ферментом CYP2C19 і таким чином по механізмі дії тотожний клопідогрелю. Проте, час утворення активного метаболіту значно менший, а його концентрація більша, ніж у клопідогрелю. Це обумовлює значно вищий рівень антиагрегантної дії [38, 39]. Але при цьому його використання достовірно збільшує ризик геморагічних ускладнень, особливо у пацієнтів з підвищеною масою тіла, старечого віку і що перенесли інсульт або

транзиторну ішемічну атаку. Клінічних переваг прасугрелю порівняно з клопідогрелем в консервативному лікуванні ГКС виявлене не було [40, 41].

Тікагрелор відрізняється від клопідогрелю і прасугелю прямою дією на рецептори P2Y₁₂ і рівень його фармакологічного ефекту не залежать від печінкового метаболізму. В результаті цього більше рівномірно і швидко відбувається інгібування функції тромбоцитів. Найбільш поширеним побічним явищем після призначення тікагрелору пацієнтам з ГКС, виявленому в результаті багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень PLATO фахівці називають задишку, кашель, асистолію. Механізми розвитку цих побічних дій нині не встановлені, проте є припущення, що їх прояв пов'язаний з порушенням захоплення аденозину еритроцитами [42-46].

Прямий оборотний інгібітор P2Y₁₂ рецепторів кангрелор за рахунок парентерального (внутрішньовенного) способу введення викликає швидко і короткочасне, але оборотне пригнічення агрегаційної здатності тромбоцитів. Проте в результаті багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень CHAMPION - PCI і CHAMPION - PLATFORM не було виявлене зниження летального ризику в порівнянні з клопідогрелем, зате встановлено збільшення числа серйозних кровотеч, пов'язаних з черезшкірними коронарними втручанням (ЧКВ). І хоча результати міжнародної програми CHAMPION PHOENIX були позитивніші, неоднозначні клінічні результати не сприяють його широкому застосуванню [47-51].

Еліногрель, що також є прямим оборотним інгібітором P2Y₁₂ рецепторів пропонується авторами для внутрішньовенного і перорального використання. Проте нині достовірно підтверджена тільки безпека його використання при ЧКВ, а клінічна цінність ще підлягає уточненню [52-55].

Інгібітори глікопротеїну IIb/ IIIa мають здатність запобігати утворенню тромбу на фінальному етапі тромбоцитарного процесу. До препаратів цієї групи відносяться абциксімаб, ептіфібатид і тірофібан. Усі вони призначені для парентерального введення і у зв'язку з необхідністю постійної підтримки концентрації препаратів в плазмі шляхом внутрішньовенної інфузії

застосовуються для тромболітичної терапії тільки за екстреними показниками (коронарна ангіопластика або аортокоронарне шунтування) в умовах стаціонару. При цьому слід враховувати про протипоказання антиагрегантної терапії цією групою препаратів при гострих порушеннях мозкового кровообігу, внутрішньоочеревинній кровотечі, кровотечі з шлунково-кишкового тракту в анамнезі, цереброваскулярних порушеннях, тромбоцитопенії, важкій артеріальній гіпертензії і так далі [56-60].

Інгібітори фосфодіестерази мають здатність селективного інгібування фосфодіестерази циклічного аденозинмонофосфату-3. За рахунок цього вони блокують агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозинмонофосфатом, колагеном і арахідоновою кислотою, а також проявляють вазодилатуючу дію. Основним представником цього класу в являється діпірідамола. До нього ж відноситься зареєстрований в деяких країнах цилостазол. У літературі є дані про зниження частоти повторної ішемії головного мозку у разі використання діпірідамола, правда у поєднанні з АСК. Переконливих же доказів про переваги монотерапії ІХС або атеротромбозу периферичних артерій, а також при профілактичному призначенні цього препарату пацієнтам з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань діпірідамолом або цилостазолом в порівнянні з традиційними схемами антитромбоцитарного лікування не виявлено [61-66].

Оскільки тромбін грає домінуючу роль в реалізації артеріальних тромбозів, то логічно припустити, що інгібування його рецепторів PAR 1 і 4 повинно привести до інгібування стимулювання активації тромбоцитів. З цього виходили дослідники, що запропонували препарати з цим механізмом дії (ворапаксар і атопаксар). Проте ці прогнози досі не підтверджені практичним досвідом. Так, результати клінічних досліджень у пацієнтів з ГКС або стабільною стенокардією не виявили значущого зменшення числа ішемічних подій, але приводили до збільшенням ризику геморагічних ускладнень. Крім того, терапія атопаксаром нерідко призводить до прояву гепатотоксичного ефекту і дозозалежного збільшення QTc-інтервалу. А призначення ворапаксару

збільшувало небезпеку внутрішньочерепних крововиливів. У зв'язку з цим подальше вивчення клінічної цінності цих препаратів припинене, хоча це не означає завершення досліджень по розробці нових АФІ інгредієнтів, що мають вищезгаданий механізм дії [67-72].

Таким чином, аналіз літературних даних з урахуванням результатів доказової медицини дозволяє зробити висновок про необхідність і доцільність рекомендувати призначення антитромбоцитарних препаратів не лише при ГКС, НІМ, ішемічному інсульті, але і в період нестабільності ІЗС, транзиторних порушень мозкового кровообігу, при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок, а також пацієнтам за наявності ризику майбутніх гострих серцево-судинних подій. При цьому результати численних вітчизняних і зарубіжних досліджень вказують на доцільність оптимізації антитромбоцитарної терапії, ширшому використанні комбінацій і створенні нових класів препаратів [73-75].

1.2 Місце клопідогрелю в клінічній практиці

Уперше клопідогрель був запропонований фірмою Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) і сьогодні випускається під комерційною назвою «ПЛАВІКС». Клопідогрель існує в двох ізомерних формах (*R* і *S*), з яких фізіологічно активною є форма, що обертається вліво.

У *R*-стереоізомеру антиагрегантний ефект відсутній і показники його безпеки також відрізняється від активної лівообертальної форми. У зв'язку з цим зміст домішки *R*-енантіомеру в готовому продукті контролюється. Клопідогрель має складноестерне угруповання і у зв'язку з цим може легко піддаватися кислотній або лужній гідролітичній деструкції результатом якого є утворення неактивної сполуки. Також його отримання може бути результатом дії температурного чинника, фото- і окислювальної деградації. Аналітичними дослідженнями препарату «Плавікс» і його різних генеричних копій встановлено, що зміст неактивних продуктів гідролітичного розщеплювання

клопідогрелю бісульфату в генериках в 5-11 разів перевищує їх такий рівень в оригінальному препараті [76-78].

Клопідогрель зменшує тромбоутворення майже в два рази, вже в дозі 75 мг/добу упродовж 3-7 діб застосування. Після 14-ти денного курсу застосування препарату його антиагрегаційна дія зберігається ще упродовж 7-10 днів. При цьому ефект нормалізації часу кровотечі відбувається тільки через 5 діб після відміни прийому клопідогрелю. Це слід враховувати у разі потреби хірургічного втручання і відмінити призначення препарату з урахуванням цих даних [79-81].

Уперше переваги клопідогрелю були виявлені при багатоцентрових клінічних дослідженнях CAPRIE. У них було задіяно майже 20 тисяч пацієнтів, у яких було діагностовано склеротичне ураження коронарних і церебральних артерій. В результаті встановили доказову перевагу клопідогрелю перед АСК, що виразилося в зниженні ризиків інфаркту міокарду і ішемічного інсульту. Також спостерігалось значне зниження рівня побічних ефектів і, зокрема, шлункових кровотеч і дискомфорту в області шлунково-кишкового тракту [82, 83].

Наступне вивчення клінічної цінності клопідогрелю показало, що препарат збільшує об'ємну швидкість шкірного кровотоку, що призводить до оптимізації функціонального стану ендотелію мікросудин. Цей ефект зв'язують з ефектом стабілізації тромбоцитів і еритроцитів на тлі прийому препаратів [84, 85].

Тримісячна терапія клопідогрелем доказово знижує кількість ішемічних епізодів на тлі стабілізації показників гемоваскулярного гомеостазу, що підтверджується результатами холтеровського моніторингу електрокардіограми. Проте при цьому відмічений незначний вплив на мікросудинну ішемію, що зв'язують з недостатнім рівнем дії клопідогрелю на еластичність мембран формених елементів крові [86].

Курсовий прийом препарату доказово знижує в'язкість крові і знижує ступінь агрегації еритроцитів. Оптимізацію реологічних показників плазми

крові зв'язують зі зменшенням рівня плазмового фібриногену і зниженням активності процесу коагуляції [87].

На тлі прийому клопідогрелю відзначається зниження рівнів маркерів системного і локального запалення. Це обумовлено, ймовірно, мінімізацією АДФ-індукованої агрегації, внаслідок якої відбувається і зменшення рівня ЛНП_IgG із-за взаємозв'язку запальної реакції з процесом вільнорадикального окислення [88, 89].

Проведені численні дослідження монотерапії клопідогрелем переконливо довели його клінічну цінність і ефективність у хворих атеросклеротичним кардіо- і церебросклерозом із стабільною течією. При цьому відмічена наявність у препарату плеотропного ефекту разом з хорошою переносимістю. Поки не виявлено і зниження антиагрегантного ефекту при тривалому застосуванні клопідогрелю [90, 91].

Доцільність використання клопідогрелю в терапії ГКС була встановлена в результаті багатоцентрових клінічних досліджень CLARITY_TIMI. Вони доказово підтвердили зниження оклюзії інфарктозалежної коронарної артерії до 40%. При цьому клопідогрель сприяв також реперфузії міокарду, що підтверджують ангіографічні дані [92].

На тлі постійного росту летальності пацієнтів з серцево-судинною патологією інтерес також представляє використання препарату в комбінації з АСК. Оскільки обидва антиагрегантні препарати мають різний механізм дії на активність тромбоцитів, то прогнозували високу вірогідність отримання потенціуючого ефекту. І результати проведених рандомізованих клінічних випробувань підтвердили доцільність використання такої комбінації. Зокрема, дослідження CURE довели адитивність дії клопідогрелю і АСК у пацієнтів з нестабільною стенокардією і інфарктом міокарду без елевації сегменту *ST* в порівнянні з монотерапією АСК. Особливо цінним було виявлення зниження рівня побічних дій у комбінації клопідогрель + АСК у порівнянні з монотерапією останнім [93, 94].

Ці ж позитивні сторони поєднаного використання вищезгаданої композиції після черезкожних реваскуляризаційних втручань підтвердила програма PCI_CURE [95].

Програма клінічного вивчення COMMIT, що включила більше 40 тисяч пацієнтів, переконливо підтвердила, що комбінована антитромбоцитарна терапія комплексом клопідогрелю і АСК покращує виживаність у хворих з ГКС, знижує ризики реінфаркту, інсульту і покращує життєві перспективи [96, 97].

Зараз клопідогрель входить як основний антиагрегантний препарат в протоколи терапії ураження судин нижніх кінцівок, ГКС, для вторинної профілактики ІХС і після коронарного стентування American Heart Association. А в разі протипоказань до застосування АСК (бронхіальна астма, виразковий гастрит і виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки) йому взагалі немає рівних. Цьому сприяє також відсутність доказової резистентності клопідогрелю на тлі його тривалого застосування [98, 99].

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Вибір загальної методології досліджень

Розробка ректальних м'яких лікарських форм має бути проведена так, щоб цей процес завершувався створенням фармакотерапевтичного засобу, що мають високий рівень терапевтичної дії при одночасній мінімізації побічних ефектів [100]. Вирішення цієї проблеми оптимізує використання біофармацевтичних підходів, що дозволяють науково обґрунтувати склад ректальних супозиторіїв. При цьому основним завданням є вибір оптимальної основи-носія, що дозволяє в достатній мірі здійснювати регулювання терапевтичного ефекту [101, 102].

Процес вибору супозиторного носія пов'язаний з вивченням природи і фізико-хімічних властивостей АФІ і допоміжних речовин. Обов'язково слід враховувати їх можливу взаємодію, сумісність і терміни зберігання композицій. З урахуванням цих даних можливе відпрацювання оптимального складу і технології виготовлення ректальних супозиторіїв [103-105].

Отримані в результаті цих досліджень ректальні лікарські форми мають бути нетоксичними, не викликати дискомфорту після нанесення, мати високе вивільнення АФІ [106, 107].

Для встановлення терміну і умов зберігання м'якої лікарської форми для ректального застосування потрібне вивчення стабільності її основних показників якості і рівня її мікробіологічної контамінації [108, 109].

Завершуючим етапом фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв є їх доклінічна оцінка. Вона включає вивчення нешкідливості лікарської форми і її специфічної активності порівняно з референтними препаратами, які використовуються в медичній практиці за аналогічними показаннями [110-112].

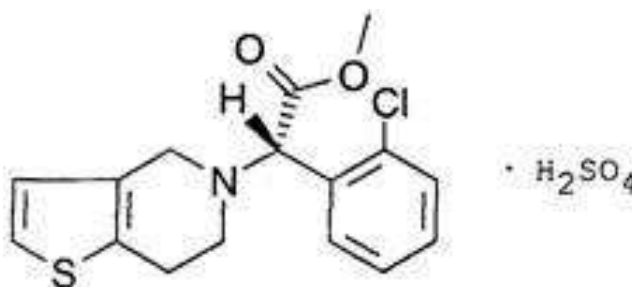
Використання в процесі розробки ректальних супозиторіїв різних методів математичного планування експерименту дозволить скоротити об'єми експерименту, підвищити його об'єктивність і дозволить врахувати можливу взаємодію фармацевтичних чинників [113, 114].

Застосування вищезгаданого системного підходу дасть можливість отримати безпечні, високоефективні і стабільні м'які лікарські форми для ректального застосування, що дозволяють прогнозувати їх високу клінічну цінність для вітчизняної охорони здоров'я.

2.2 Об'єкти досліджень

Терапевтично діючі речовини

Клопідогрелю сульфат (Clopidogreli sulfas) – Метил[(2*S*)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетата] сульфат (1:1).



М. м. 419,9

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору з температурою плавлення 210°C. Легко розчинний у воді очищеній і метанолі, практично не розчинний в циклогексані, ацетоні і ефірі.

Містить не менше 99,0% і не більше 101,1% $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ в перерахунку на безводну і вільну від залишкових органічних розчинників речовину.

Власними дослідженнями встановлено, що клопідогрель дуже легко розчинний у воді гарячій та 0,1 М розчині натрій гідроксиду, димексиді та

пропіленгліколі (при нагріванні), спирті етиловому та 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, розчинний у гліцерині, мало розчинний у поліетиленоксиді-400 та твині-80 (навіть при нагріванні), практично не розчинний у хлороформі, розплавленому твердому жири, оліях соняшниковій, касторовій та вазеліновій навіть при нагріванні [115].

У роботі використовували клопідогрель виробництва «TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.» (Ізраїль).

Допоміжні речовини

Твін-80 (Polysorbate 80) (Ph. Eur. 5.5 (Polysorbate 80), USP 24, NF (Polysorbate 80)). Масляниста рідина жовтуватого кольору зі специфічним запахом. Змішується з водою, метиловим спиртом, етилацетатом, практично не розчиняється в жирних кислотах і вазеліновій олії. Динамічна в'язкість 300-500 (мПа·с).

Поліетиленоксид-400 (ДФУ I вид. Дод. I, С. 393 (Macrogol), Ph. Eur. 5.5 (Macrogols), USNF 24 (Polyethylene Glycol)). Прозора, в'язка, безбарвна гігроскопічна рідина. Змішується з водою, спиртом етиловим, ацетоном. Не змішується з етером. Має досить дужий дегідратуючий ефект, який пов'язано з великою осмотичною активністю. В'язкість динамічна склалає 105-130 мПа·с. Густина рідини 1,12 г/см³.

Поліетиленоксид-1500. Застосовується під назвами Macrogol (ДФУ I вид. Дод. I, С. 393), Macrogols (Ph. Eur. 5.5), Polyethylene Glycol (USNF 24). Виглядає як віскоподібна щільна маса білого, жовтуватого або злегка сіруватого кольору. Речовина добре розчинна у хлороформі, 95% спирті, воді очищеній. При цьому поліетиленоксид-1500 є практично нерозчинним в етері.

Моногліцериди дистильовані (ТУ 10-04-02-89). Являє собою речовину з білим кольором (допускається наявність слабо-жовтуватого відтінку). Моногліцериди дистильовані (МГД) розчинні у хлороформі, жирах, ацетоні, воді після нагріву до 50-60°C. Широко використовується в технології космецевтичних, харчових засобів та фармацевтичних препаратів як емульгатор та стабілізатор консистенції.

Емульгатор № 1 (ВФС 42-2121-92). Продукт взаємодії натрієвої солі первинних жирних фракцій C₁₆-C₂₀ з самими цими спиртами. Виглядає як жирні на дотик пластинки або плитки або порошок блідо-жовтого або білого кольору. Є поверхнево-активною речовиною першого роду, що утворює розчини у хлороформі та етері. Емульгатор № 1 сумісний з мінеральними, рослинними олівами та жирами (при нагріванні), але практично не розчиняється у воді.

Твердий кондитерський жир (ГОСТ 28414-89). Являє собою однорідну кілку речовину твердої (при 18°C) консистенції. Колір – білий або світло-жовтий, який повинен бути рівномірним по всій масі. У випадку використанні у виробництві жиру кондитерського саломасу з оливи бавовни дозволяється наявність у продукту кремового або сіруватого відтінку. Речовина має чисті смак та запах без сторонніх домішок. Температура плавлення продукту складає 35-36,5°C. Широко використовується у фармацевтичній, косметичній промисловості, виробництві харчових продуктів як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Ніжфарм»).

Жир кулінарний «Фритюрний» (ГОСТ 28414-89). Являє собою однорідну, пластичну масу твердої (при 18°C) консистенції. Речовина має чисті смак та запах без сторонніх домішок. Температура плавлення продукту складає 31-34°C. Широко використовується у фармацевтичній, косметичній промисловості, виробництві харчових продуктів як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Ніжфарм»).

Жир кулінарний «Сало рослинне» (ГОСТ 28414-89). Являє собою однорідну, пластичну масу твердої (при 18°C) консистенції. Речовина має чисті смак та запах без сторонніх домішок. Температура плавлення продукту складає 28-34°C. Широко використовується у фармацевтичній, косметичній промисловості, виробництві харчових продуктів як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Ніжфарм»).

Заводська жирова основа ЗЖО (ВФС 42-1622-81). Являє собою суміш кулінарного жиру «Фритюрний» (49-90%), масла какао або жиру кулінарного «Сало рослинне» (30%) та парафіну (10-21%) [93]. Розробка Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Ніжфарм») як носія для супозиторіїв.

Масло какао (ДСТУ +5004: 2008). Крихка, ламка, тверда (при 16-18°C) маса від світло-жовтого до кремового кольору (при прогрітій біліє) з характерним приємним запахом. Прозорість розплаву при 40°C повна, допускається наявність незначної кількості частинок какао тертого. Густина при 20°C 937-960 кг/м³, температура плавлення 32-35°C, температура застигання 24-27°C, показник заломлення при 40°C 1,4560-1,4578. Містить 54-59% насичених кислот (приблизно порівну пальмітинова та стеаринова) і 41-45% ненасичених кислот (олеїнова 39-43% і лінолева 2%). Використовується як структуроутворювач в фармацевтичній, косметичній промисловості, виробництві харчових продуктів.

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 1.2, С. 391). Прозора, безбарвна рідина, без запаху, кольору, смаку, рН від 5,0 до 7,0.

1.4 Методи досліджень

При виконанні роботи були використані фізико-хімічні, фармакотехнологічні, реологічні, біофармацевтичні та біологічні методи досліджень такі, що дозволили провести об'єктивну оцінку активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин і готових лікарських засобів.

Органолептичні ознаки супозиторіїв ректальних стандартизували у відповідності до ДФУ 1.2, С. 308.

Середню масу супозиторіїв встановлювали за методикою ДФУ 1 (2.9.5). Відхилення середньої маси супозиторіїв, що відрізняється від показника розділу «Склад» не може перевищувати $\pm 5\%$.

Значення *розпаду супозиторіїв* встановлювали за методикою ДФУ 1 (2.9.2).

Розпад супозиторіїв визначають у відповідності до ДФУ 1 (2.9.2). Вигляд супозиторіїв на гідрофільній основі оцінювали через 60 хв, а на ліпофільній основі – через 30 хв.

Дослідження реологічних властивостей м'яких лікарських форм. Пружно-в'язко-пластичні властивості м'яких лікарських форм вивчали за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» з циліндровим пристроєм. Для встановлення консистентних властивостей фармакотерапевтичних засобів наважку композиції (17-50 г) поміщали до вимірювального пристрою приладу і термостатували протягом півгодини при 30-55°C. Потім циліндр обертали у вимірювальному пристрої при дванадцяти послідовно збільшуваних швидкостях зсуву, реєструючи показники індикаторного датчика приладу на кожному ступені. Руйнування структури досліджуваної системи проводили шляхом обертання циліндра у вимірювальному пристрої на максимальній швидкості протягом 10 хв, після чого, зупинивши обертання приладу на 10 хв, реєстрували показання індикатора на кожній з дванадцяти швидкостей зрушення при їх зменшенні. На підставі отриманих результатів розраховували величини граничного напруження зсуву:

$$\tau = C \cdot \lambda,$$

де τ – максимальна напруга зсуву (Н/м²);

C – константа циліндру (конусу) (Н/м²);

λ – показник шкали індикаторного датчика приладу;

та ефективної в'язкості:

$$\eta = \tau \cdot f,$$

де η – ефективна в'язкість (Па·с);

τ – максимальна напруга зсуву (Н/м²);

f – обчислювальний фактор.

Статистичну обробку результатів проводили за методиками ДФУ I вид. та відповідних методів дисперсійного аналізу [116-118].

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИАГРЕГАНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1 Дослідження товарної кон'юнктури фармацевтичного ринку антиагрегантів України

На питання гарантованих поставок лікарських засобів населенню України сьогодні впливає ціла низка факторів. До найбільш суттєвих із них відносять можливості доступності виробництва їх в нашій країні, або вірогідність постачання в Україну по імпорту. При цьому невирішене питання досить високої імпортозалежності вітчизняного ринку ЛЗ заважає створенню повноцінної та збалансованої вітчизняної системи лікарського забезпечення [119].

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку є обов'язковою складовою діяльності фармацевтичних підприємств (виробників ЛЗ, оптових й роздрібних фармацевтичних компаній) та займають провідне місце при формуванні концепції розвитку фармацевтичної галузі нашої держави. Сьогодні суттєво підвищується роль і використання у фармації досягнень сучасної економічної науки про охорону здоров'я і базових дисциплін, таких як медицина, економіка, менеджмент, інформатика, математика, логістика та ін. Прийняття управлінських, маркетингових і фінансових рішень на основі аналізу результатів маркетингових досліджень фармацевтичного ринку на кожному з етапів виробництва і збуту фармацевтичної продукції стає нагальною науковою і практичною потребою [120].

Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. окреслила напрям вирішення вказаної проблеми шляхом виробництва генеричних або біологічно подібних препаратів та

розвиток напрямку модифікованих ЛЗ – створення препаратів другого, третього та четвертого поколінь з відомих діючих речовин [121].

Сьогодні профілактика і лікування кардіологічних хвороб і хвороб системи кровообігу є однією із пріоритетних проблем охорони здоров'я. Це обумовлено значними втратами, які завдають дані захворювання у зв'язку із смертністю і інвалідністю [122]. З кожним роком збільшується кількість активних біологічних субстанцій, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань, росте об'єм інформації про їх механізм дії, ефективність і безпеку, особливості використання у різних груп пацієнтів. У профілактиці і терапії захворювань серцево-судинної системи обов'язково присутні лікарські засоби групи антиагрегантів [123].

Відповідно до класифікації системи АТС [124], препарати, що відносяться до антиагрегантів, становлять одну із груп засобів, які впливають на систему крові та гемопоез – антитромботичні засоби (група В01).

За даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України» станом на 01.02.2016 р. на території України зареєстровано 87 найменувань номенклатурних позицій і згідно з міжнародною класифікацією АТС мають код В01АС «Антиагреганти».

Під час структурного внутрішньогрупового аналізу встановлено, що асортимент сформований 11 підгрупами антиагрегантів. Серед них провідну позицію займає підгрупа В01А С04 «Клопідогрель» (рис. 3.1), на яку припадає 44,8% за кількістю препаратів. Друге місце займає підгрупа В01А С06 «Кислота ацетилсаліцилова», а третє – В01А С07 «Дипіридабол» (27,6% і 10,3% відповідно). Найменшою кількістю препаратів представлених на фармацевтичному ринку України є підгрупи В01А С05 «Тіклопідин», В01А С18 «Трифлусал», В01А С23 «Ціластазол» і В01А С24 «Тікагрелор», на частку яких припадає по 1,1% (по 1 препарату).

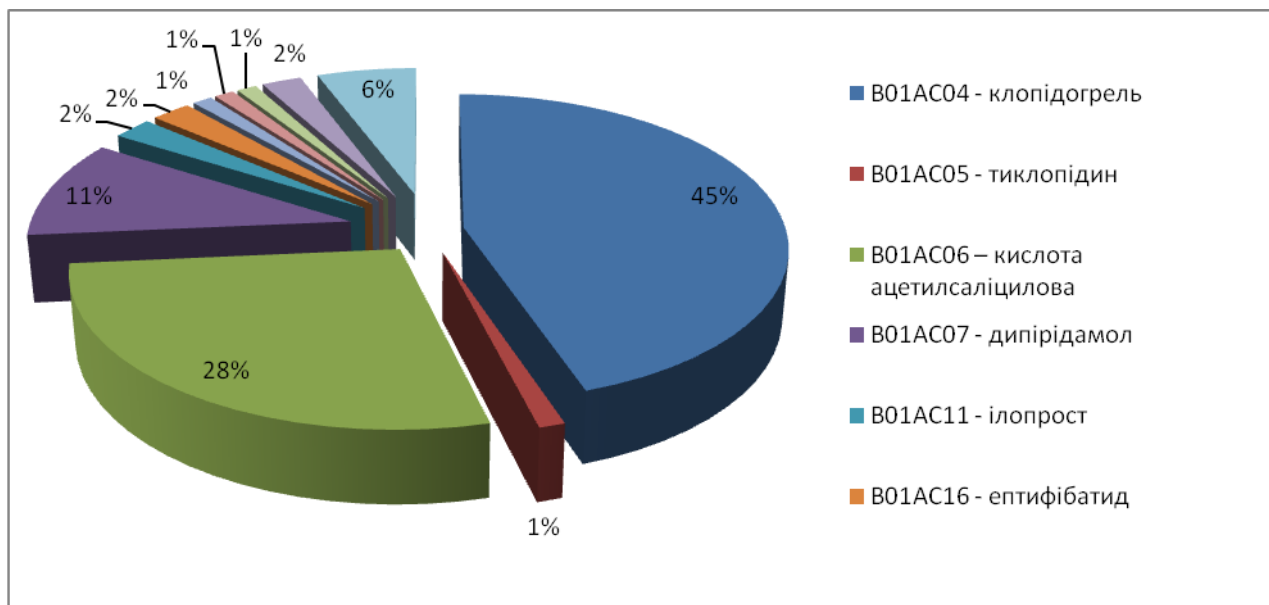


Рис. 3.1. Діаграма розподілу антиагрегантів за кількістю пропозицій ЛЗ на фармацевтичному ринку

Детальний асортиментний аналіз фармакологічної групи B01A C проводили на основі даних табл. 3.1-3.11.

В табл. 3.1 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи клопідогрелю.

Таблиця 3.1

**Асортиментна структура ринку препаратів групи B01A C «Антиагреганти»
підгрупи B01AC04 – клопідогрель**

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5	6
Clopidogrel	АТЕРО-КАРД (АТЕРО-CARD)	ПАТ «Київський вітамінний завод»	табл., вкриті плівковою оболонкою	75 мг № 10	з 02.04.2015 по 02.04.2020
Clopidogrel	АТЕРО-КАРД (АТЕРО-CARD)	ПАТ «Київський вітамінний завод»	табл., вкриті плівковою оболонкою	75 мг № 40 (10x4)	з 02.04.2015 по 02.04.2020

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Clopidogrel	АТРО-ГРЕЛ (ATRO-GREL)	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», (Україна)	табл., вкриті плівковою оболонкою	75 мг № 30 (10x3),	з 09.07.2012 по 09.07.2017
Clopidogrel	АТРО-ГРЕЛ (ATRO-GREL)	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», (Україна)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 10 (10x1)	з 09.07.2012 по 09.07.2017
Clopidogrel	ГРИДО-КЛЯЙН™ (Gridokline™)	д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед (Індія)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (7x4)	з 16.05.2012 по 16.05.2017
Clopidogrel	ДЕПЛАТ (DEPLAT)	Torrent (Індія)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 28.03.2012 по 28.03.2017
Clopidogrel	ЗИЛТ® (Zyllt®)	КРКА Фарма, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб/КРКА, д.д., Ново место, Хорватія/Словенія	таблетки, вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (7x4)	з 06.03.2015 до 06.03.2020
Clopidogrel	КАРУМ-САНОВЕЛЬ (KARUM – SANOVEL)	Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., (Туреччина)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (14x2)	з 30.05.2013 по 30.05.2018
Clopidogrel	КЛОДІЯ (CLODIA)	Фарматен С.А., (Греція)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 16.06.2014 по 16.06.2019
Clopidogrel	КЛОПІ-ДАЛ® (KLOPIDAL®)	Алкалоїд АД – Скоп'є, (Республіка Македонія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 15.11.2013 по 15.11.2018

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ (CLOPIDO-GREL)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»» (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах в коробці	75 мг № 10 (10x1), № 20 (10x2)	з 03.09.2015 по 03.09.2020
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ (CLOPIDO-GREL)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», м. Харків / «Фармекс Груп», м. Бориспіль, (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах в коробці	75 мг № 10	з 03.09.2015 по 03.09.2020
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ (CLOPIDO-GREL)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», м. Харків / «Фармекс Груп», м. Бориспіль, (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах в коробці	75 мг № 20 (10x2)	з 03.09.2015 по 03.09.2020
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛ-АПТЕКС (CLOPIDO-GREL-APOTEX)	Апотекс Інк., (Канада)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 14, № 28, № 14 (14x1), № 28 (28x1); № 14 (14x1), № 28 (14x2)	з 31.08.2012 по 31.08.2017
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ-ЗЕНТИВА (CLOPIDO-GREL-ZENTIVA)	Санофі Вінтроп Індастрія, (Франція)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 14 (14x1), № 30 (30x1), № 90 (30x3)	з 14.11.2011 по 14.11.2016
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛ-ТЕВА (CLOPIDO-GREL-TEVA)	Teva (Ізраїль)	таблетки, вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3), № 90 (10x9)	з 31.10.2014 по 31.10.2019

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ-ФАРМЕКС (CLOPIDO-GREL-FARMEK)	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	по 75 мг № 10 (10x1)	з 05.10.2011 по 05.10.2016
Clopidogrel	КЛОПІДО-ГРЕЛЬ-ФАРМЕКС (CLOPIDO-GREL-FARMEK)	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	по 75 мг № 30 (10x3)	з 05.10.2011 по 05.10.2016
Clopidogrel	КЛОПІКОР (CLOPICOR)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 05.03.2014 по 05.03.2019
Clopidogrel	ЛОПІГРОЛ (LOPIGROL)	БІЛІМ ІЛАЧ Сан. ве Тідж. А.Ш., (Туреччина)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 14	з 27.11.2013 по 27.11.2018
Clopidogrel	ЛОПІГРОЛ (LOPIGROL)	БІЛІМ ІЛАЧ Сан. ве Тідж. А.Ш., (Туреччина)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (14x2)	з 27.11.2013 по 27.11.2018
Clopidogrel	ЛОПІРЕЛ (LOPIREL)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3), № 90 (10x9), № 28 (7x4)	з 10.08.2011 по 10.08.2016
Clopidogrel	МЕДО-ГРЕЛЬ (MEDO-GREL)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30	з 28.04.2012 по 28.04.2017
Clopidogrel	НУГРЕЛ (NUGREL)	Мікро Лабс Лімітед, (Індія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 03.03.2015 по 03.03.2020

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Clopido- grel	ОНЕКЛАПЗ (ONEK- LAPZ)	Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт III), (Індія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 06.03.2015 по 06.03.2020
Clopido- grel	ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санofi Вінтроп Індастріа, (Франція)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах у коробці	300 мг № 10 (10x1),	з 08.05.2014 по 08.05.2019
Clopido- grel	ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санofi Вінтроп Індастріа, (Франція)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах у коробці	300 мг № 30 (10x3)	з 08.05.2014 по 08.05.2019
Clopido- grel	ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санofi Вінтроп Індастріа, (Франція)	табл., вкриті оболонкою в блістерах у коробці	75 мг № 14 (14x1)	з 18.07.2013 по 18.07.2018
Clopido- grel	ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санofi Вінтроп Індастріа, (Франція)	табл., вкриті оболонкою в блістерах у коробці	75 мг № 28 (14x2), № 56 (14x4)	з 18.07.2013 по 18.07.2018
Clopido- grel	ПЛАВІ- ГРЕЛЬ (PLAVI- GREL)	Тедек-Мейхі Фарма, С.А., (Іспанія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (14x2)	з 16.04.2014 по 16.04.2019
Clopido- grel	ПЛАГРИЛ® (PLAGRIL)	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, (Індія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 30 (10x3)	з 01.08.2014 по 01.08.2019
Clopido- grel	ПЛАТО- ГРИЛ® PLATO- GREL®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», (Україна)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах	75 мг № 28 (14x2), № 56 (14x4), № 84 (14x6)	з 12.04.2011 по 12.04.2016

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Clopidogrel	ПЛАТО-ГРІЛ® PLATOGREL®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», (Україна)	табл., вкриті оболонкою в блістерах	75 мг № 28 (14x2), № 56 (14x4), № 84 (14x6)	з 12.04.2011 по 12.04.2016
Clopidogrel	ТЕССИ-РОН® (TESSYRON®)	Гедеон Ріхтер (Румунія) А.Т./ВАТ «Гедеон Ріхтер» (додаткове місце випуску серії), (Румунія/ Угорщина)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 14 (14x1), № 28 (14x2)	з 06.01.2011 по 06.01.2016
Clopidogrel	ТРОМБО-НЕТ® (TROMBONET)	ПАТ «Фармак», (Україна)	табл, вкриті оболонкою в блістерах у пачці з картону	0,075 г № 10 (10x1),	з 21.03.2011 по 21.03.2016
Clopidogrel	ТРОМБО-НЕТ® (TROMBONET)	ПАТ «Фармак», (Україна)	табл, вкриті оболонкою в блістерах у пачці з картону	0,075 г № 30 (10x3),	з 21.03.2011 по 21.03.2016
Clopidogrel	ТРОМБО-НЕТ® (TROMBONET)	ПАТ «Фармак», (Україна)	табл, вкриті оболонкою в блістерах у пачці з картону	0,075 г № 60 (10x6), № 80 (10x8)	з 21.03.2011 по 21.03.2016
Clopidogrel	ФЛАМО-ГРЕЛЬ 75 (FLAMOGREL 75)	Фламінго Фармасьютикалс Лтд, (Індія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	75 мг № 10	з 15.04.2013 по 15.04.2018
Clopidogrel	ФЛАМО-ГРЕЛЬ 75 (FLAMOGREL 75)	Фламінго Фармасьютикалс Лтд, (Індія)	табл., вкриті плівковою оболонкою в блістерах	№ 100 (10x10)	з 15.04.2013 по 15.04.2018

В табл. 3.2 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи тіклопідину.

Таблиця 3.2

Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С

«Антиагреганти» підгрупи В01АС05 – тіклопідін

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Ticlopidine	ПАТОН® (IPATON®)	ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	табл., в/о в бл.	250 мг № 10x2	з 18.11.2015 по 18.11.2020
Acetylsalicylic acid	АКАРД (ACARD)	Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А., (Польща)	табл. кишково-розчинні в блістерах у картонній коробці	75 і 150 мг № 50 (10x5)	з 25.11.2011 по 25.11.2016

В табл. 3.3 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи кислоти ацетилсаліцилової.

Таблиця 3.3

Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С

«Антиагреганти» підгрупи В01АС06 – кислота ацетилсаліцилова

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5	6
Acetylsalicylic acid	АСАФЕН (Asaphen)	Pharmascience (Канада)	табл. жув.	80 мг фл., № 60	№ UA/7973/01/01 від 23.08.2013 до 23.08.2018
Acetylsalicylic acid	АСАФЕН (Asaphen)	Pharmascience (Канада)	табл. жув.	80 мг фл., № 90	№ UA/7973/01/01 від 23.08.2013 до 23.08.2018

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Acetyl-salicylic acid	АСПЕКАРД (Aspecard)	ТОВ «Стиролбіофарм», (Україна)	табл. у блістерах	100 мг № 120 (12x10)	з 10.07.2014 по 10.07.2019
Acetyl-salicylic acid	АСПЕКАРД (Aspecard)	ТОВ «Стиролбіофарм», (Україна)	табл. у контейнерах	100 мг № 100	з 10.07.2014 по 10.07.2019
Acetyl-salicylic acid	АСПЕ-НОРМ (ASPE-NORM)	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», (Україна)	табл., вкриті оболонкою кишково-розчинні в блістерах у картонній пачці	100 мг № 20 (10x2)	з 31.08.2012 по 31.08.2017
Acetyl-salicylic acid	АСПЕ-НОРМ (ASPE-NORM)	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», (Україна)	табл., вкриті оболонкою кишково-розчинні в блістерах у картонній пачці	по 100 мг in bulk: № 10 000, № 1000	з 31.08.2012 по 31.08.2017
Acetyl-salicylic acid	АСПІРИН КАРДІО (ASPIRIN CARDIO)	Байер Фарма АГ, (Німеччина)	табл., вкриті кишково-розчинною оболонкою в блістерах	100 мг, 300 мг № 28 (14x2)	з 01.03.2013 по 01.03.2018
Acetyl-salicylic acid	АЦЕКАР-ДИН® (Aciscardin 75)	ПАТ «Фітофарм», (Україна)	табл. в блістерах	75 мг № 50 (50x1), № 100 (50x2)	з 05.05.2011 по 05.05.2016
Acetyl-salicylic acid	АЦЕКОР КАРДІО (ACEKOR CARDIO)	ТОВ «НВФ «Мікрохім»», (Україна)	табл. кишково-розчинні в блістерах	100 мг № 50 у банках; № 100 у банках; № 50 (10x5)	з 30.05.2014 по 30.05.2019

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛ-САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (АСЕТΥL-SALICYLIC ACID)	Актавіс Лтд, (Мальта) Балканфарма-Дупниця АТ, (Болгарія)	табл. кишково-розчинні в блістерах	75 і 100 мг № 30 (10x3)	3 03.03.2015 по 03.03.2020
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛ-САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (АСЕТΥL-SALICYLIC ACID)	ПрАТ «Технолог», м. Умань (Україна)	таблетки в блістерах	500 мг № 10, № 10 (10x1)	06.10.2014 06.10.2019
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (АСЕТΥLSALICYLIC ACID)	ПАТ "Лубнифарм", м. Лубни (Україна)	таблетки в блістерах	500 мг № 10	23.05.2012 23.05.2017
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (АСЕТΥLSALICYLIC ACID)	ПАТ "Монфарм", (Україна)	таблетки в стрипі в паперовому конверті; в стрипах в пачці; в блістерах у пачці	0,5 г № 10 (10x1), № 20 (10x2), № 100 (10x10)	20.04.2012 20.04.2017
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛ-САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (АСЕТΥL-SALICYLIC ACID)	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київ-медпрепарат», м. Київ (Україна)	таблетки в стрипах; в блістерах	500 мг № 10, № 20 (10x2)	25.01.2013 25.01.2018

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Acetyl-salicylic acid	АЦЕТИЛ-САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (ACETYLSALICYLIC ACID)	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», (Україна)	таблетки в контурній чарунковій упаковці в пачці	500 мг № 10 (10x1)	15.01.2015 15.01.2020
Acetyl-salicylic acid	ГОДАСАЛ® (GODASAL)	Др. Р. Пфлегер Хімічна фабрика ГмбХ, (Німеччина)	таблетки в блістерах	100 мг № 20 (10x2), № 50 (10x5), № 100 (10x10)	з 24.05.2013 по 24.05.2018
Acetyl-salicylic acid	КАРДІО-МАГНІЛ (CARDIO-MAGNYL®)	Такеда ГмбХ, (Німеччина)	табл., вкриті плівковою оболонкою в флаконах	75 мг № 100	з 15.01.2015 по 15.01.2020
Acetyl-salicylic acid	КАРДІО-МАГНІЛ ФОРТЕ (CARDIO-MAGNYL® FORTE)	Нікомед, Данія	табл., вкриті плівковою оболонкою в флаконах № 1	150 мг № 30, № 100	з 15.01.2015 по 15.01.2020
Acetyl-salicylic acid	КАРДІ-СЕЙВ (CARDI-SAVE)	ПАТ «Фармак», (Україна)	таблетки, вкриті плівковою оболонкою в блістерах у пачці	75 і 150 мг № 30 (10x3), № 50 (10x5)	з 01.09.2015 по 01.09.2020
Acetyl-salicylic acid	ЛОСПИРИН® (LOWSPIRIN®)	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», (Україна)	табл., вкриті оболонкою і шкворозчинні в стріпах	75 мг № 30 (10x3), № 100 (10x10), № 120 (30x4), № 30 (30x1)	з 27.12.2013 по 27.12.2018

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Acetylsalicylic acid	ПОЛОКАРД (Polocard)	Polpharma (Польща)	табл. кишково-розч.	75 мг блістер, № 50	№ UA/5687/01/02 від 25.11.2011 до 25.11.2016
Acetylsalicylic acid	ТРОМБО АСС (THROMBO ASS)	Г.Л. Фарма ГмбХ (Австрія)	табл., вкриті плівковою оболонкою кишково-розчинні в блістерах	50 мг, 75 мг, 100 мг № 30 (10x3), № 100 (20x5)	з 23.02.2012 по 23.02.2017
Acetylsalicylic acid	ТРОМБО-ЛІК-КАРДІО (TROMBO-LIK-CARDIO)	ПрАТ «Технолог», (Україна)	табл. кишково-розчинні в блістерах	100 мг № 20 (10x2)	з 30.03.2015 по 30.03.2020

В табл. 3.4 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи діпіридамолу.

Таблиця 3.4

Асортиментна структура ринку препаратів групи B01A C «Антиагреганти» підгрупи B01AC07 – діпіридамола

Міжнародна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5	6
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOL)	ВАТ «Лубнифарм», м. Лубни (Україна)	р-н д/ін'єк. по 2 мл в амп. у бл.	0,5% № 5x2	з 07.12.2012 по 07.12.2017
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ВАТ «Лубнифарм», м. Лубни (Україна)	р-н д/ін'єк. по 2 мл в амп. у бл.	0,5% № 5	з 05.07.2013 по 05.07.2018

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5	6
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ТОВ «Дослідний завод "ГНЦЛС», м. Харків/ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, (Україна)	р-н д/ін'єк. по 2 мл в амп. у пач. та бл.	5 мг/мл № 10; № 5x1, № 10x1, № 5x2	з 05.10.2012 по 05.10.2017
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків/ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, (Україна)	р-н д/ін'єк. по 2 мл в амп. у пач.	5 мг/мл № 5	
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків, (Україна)	табл., в/о в бл.	25 мг, 75 мг № 40	
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків, Україна	табл., в/о в бан.	25 мг № 50	
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків (Україна)	табл., в/о в бан.	75 мг № 40	
Dipyridamole	ДИПРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ/ТОВ «Агрофарм», м. Ірпінь (Україна)	табл. у бл.	25 мг № 20x2	
Dipyridamole	КУРАНТИЛ® 25 (CURANTYL® 25)	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмБХ (Виробник, виконуючий	табл., в/о в фл.	25 мг № 100	з 30.05.2014 по 30.05.2019

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5	6
		виробництво препарату in bulk та кінцеве пакування), (Німеччина)			

В табл. 3.5 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи ілопросту.

Таблиця 3.5

**Асортиментна структура ринку препаратів групи B01A C
«Антиагреганти» підгрупи B01AC11 – ілопрост**

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Порprost	ВЕНТАВІС (VENTAVIS®)	Байер Фарма АГ/БерліМед С.А., (Німеччина/Іспанія)	р-н д/інгал. по 2 мл в амп.	10 МКГ/МЛ № 30	з 27.11.2013 по 27.11.2018
Порprost	ІЛОМЕДІН (ILOMEDIN®)	БерліМед С.А., (Іспанія)	конц-т д/пригот. р-ну д/інфуз. по 1 мл в амп.	20 МКГ/МЛ № 5	з 07.07.2015 по 07.07.2020

В табл. 3.6 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи ептифібатиду.

Таблиця 3.6

**Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С
«Антиагреганти» підгрупи В01АС16 – ептіфібатид**

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Eptifibatide	ІНТЕГРИ-ЛІН (INTEGRILIN)	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Сполучене Королівство	р-н д/інфуз. у фл. по 100 мл	0,75 мг/мл № 1	з 03.01.2012 по 03.01.2017
Eptifibatide	ІНТЕГРИ-ЛІН (INTEGRILIN)	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Сполучене Королівство	р-н д/ін'єк. у фл. по 10 мл	2 мг/мл № 1	з 03.01.2012 по 03.01.2017

Підгрупа трифлусалу представлена одним препаратом – ДІСГРЕН (DISGREN) табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С «Антиагреганти»
підгрупи В01АС18 – трифлусал**

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Triflusal	ДІСГРЕН (DISGREN)	Х. Уріак і Компанія, С.А., (Іспанія)	капсули по 300 мг	№ 30 (10x3) у бліст.	з 18.03.2014 по 18.03.2019

Підгрупи ціластазолу та тікагрелору також представлені одним препаратом – ПЛЕСТАЗОЛ (PLESTAZOL) і БРИЛІНТА (BRILIN-TA™) відповідно табл. 3.8-3.9.

Таблиця 3.8

Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С
«Антиагреганти» підгрупи В01АС23 – ціластазол

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Cilostazol	ПЛЕСТА-ЗОЛ (PLESTAZOL)	ПАТ «Київський вітамінний завод», (Україна)	табл.	50 і 100 мг № 30 (10x3), № 60 (10x6)	з 23.01.2014 по 23.01.2019

Таблиця 3.9

Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С
«Антиагреганти» підгрупи В01АС24 – тікагрелор

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Ticagrelor	БРИЛІНТА (BRILINTA™)	АстраЗенека АБ, (Швеція)	табл., вкриті плівковою оболонкою	90 мг № 14 (14x1), № 56 (14x4)	з 20.04.2012 по 20.04.2017

В табл. 3.10 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи клопідогрел, комбінації.

Таблиця 3.10

**Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С
«Антиагреганти» підгрупи В01АС54 – клопідогрел, комбінації**

Міжна- родна назва	Торгова назва	Фірма- виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстрацій- ного посвідчення
Comb drug	АСПІГРЕЛЬ (ASPIGREL) клопідогрел + ацетилсаліци- лова к-та	Мепро Фарма- сютікалз Пвт. Лтд., (Індія)	капсули в блістерах у картонній коробці	№ 30 (10x3), № 100 (10x10)	з 22.02.2013 по 22.02.2018
Comb drug	КОПЛАВІКС® (COPLAVIX®) клопідогрел + ацетилсаліци- лова к-та	Санофі Вінтроп Індастрія, (Франція)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах у коробці	75 мг/75 мг № 28 (7x4)	з 06.09.2011 по 06.09.2016

В табл. 3.11 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи ацетилсаліцилова кислота, комбінації.

Таблиця 3.11

**Асортиментна структура ринку препаратів групи В01А С «Антиагреганти»
підгрупи В01АС57 – ацетилсаліцилова кислота, комбінації**

Міжна- родна назва	Торгова назва	Фірма- виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстрацій- ного посвідчення
1	2	3	4	5	6
Comb drug	АСПІМАГ (ASPIMAG) ацетилсаліци- лова к-та+ магнію гідроксид	Акумс Драгс & Фармасью- тікалс ЛТД, (Індія)	табл., вкриті оболонкою	75 мг/15,2 мг № 10 (10x1), № 30 (10x3), № 100 (10x10)	з 14.12.2012 по 14.12.2017

Продовж. табл. 3.11

1	2	3	4	5	6
Comb drug	МАГНІКОР (MAGNICOR) ацетилсаліцилова к-та+ магнію гідроксид	ПАТ «Київський вітамінний завод», (Україна)	Табл., вкриті плівковою оболонкою,	по 10 табл. у блістері, по 3 блістери в пачці; по 10 табл. у блістері, по 10 блістерів у пачці	з 27.07.2015 по 27.07.2020
Comb drug	МАГНІКОР (MAGNICOR) ацетилсаліцилова к-та+ кислота аскорбінова	ПАТ «Київський вітамінний завод», (Україна)	Табл., вкриті плівковою оболонкою	форте № 30 (10x3), № 100 (10x10) в блістерах	з 04.08.2015 по 04.08.2020
Comb drug	АСПРОВІТ С ацетилсаліцилова к-та+ кислота аскорбінова	ТОВ «Вітале-ХД», м. Таллінн, Естонія	табл. шипучі у стрип.	400 мг/300 мг № 10	з 8.04.2011 по 8.04.2016
Comb drug	УПСАРИН УПСА З ВІТАМІНОМ С ацетилсаліцилова к-та+ кислота аскорбінова	Брістол-Майерс Сквібб, Франція	табл. шипучі у тубі	330 мг/200 мг № 10, № 20	з 29.12.2012 по 29.12.2017

Потрібно відмітити, що серед усіх лікарських засобів антиагрегантної дії комбіновані препарати нараховують 5 пропозицій, що складає 8% від усього асортименту антиагрегантів. Тобто більшу частку становлять монопрепарати – 92% або 80 пропозицій (рис. 3.2).

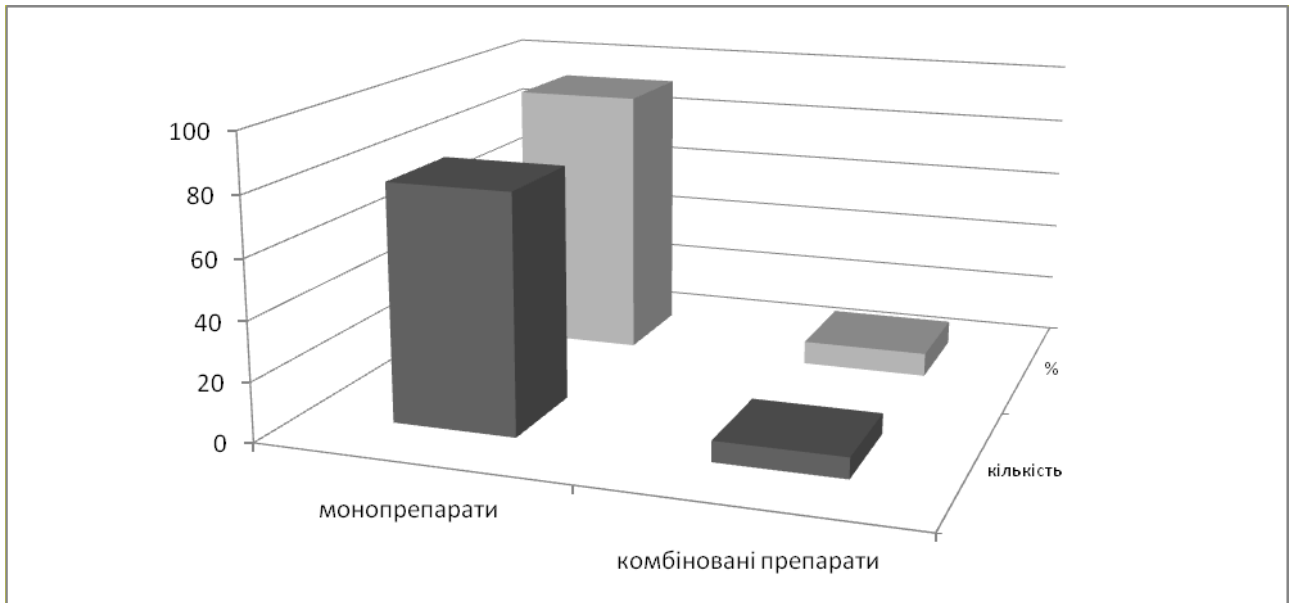


Рис. 3.2. Діаграма розподілу антиагрегантів за складом лікарської форми

Найпоширенішими у загальній асортиментній структурі антиагрегантів є тверді лікарські форми, а саме таблетки – 76 пропозиції (87,3% номенклатури даної групи). Крім того на ринку антиагрегантів присутні розчини для ін'єкцій – 8 пропозиції або 9,2% номенклатури, капсули і розчини для інгаляцій – 2 і 1 пропозиції або 2,3% і 1,2% відповідно (рис. 3.3).

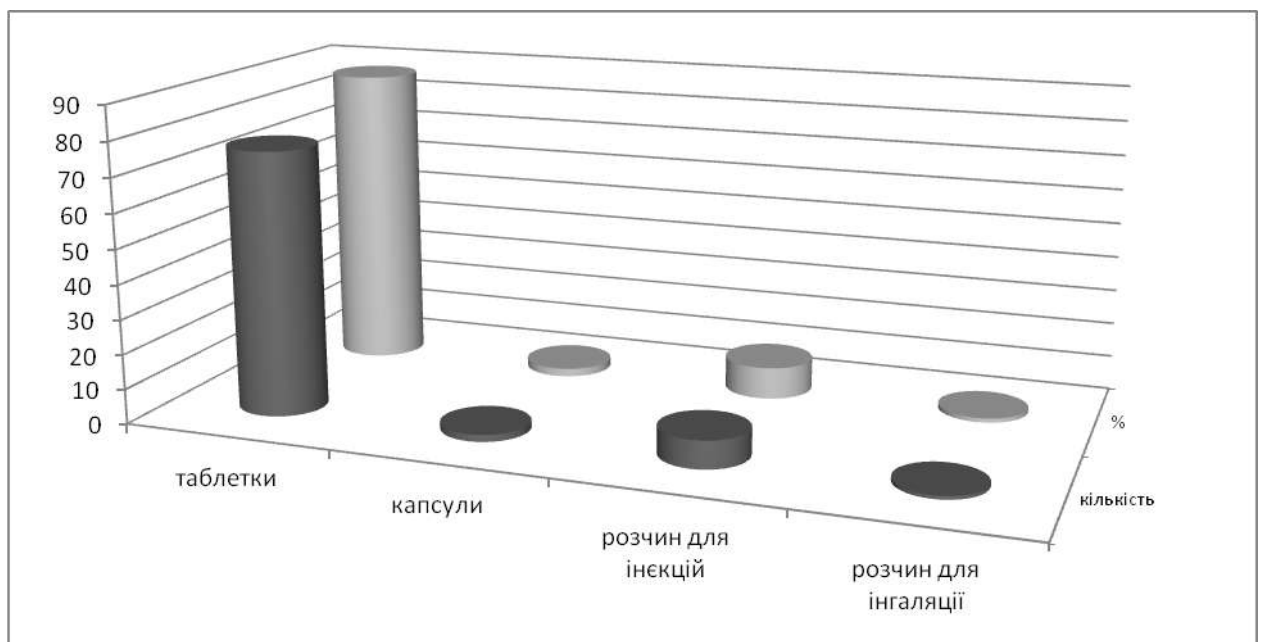


Рис. 3.3. Діаграма розподілу антиагрегантів за лікарською формою

Якщо порівнювати асортимент лікарських форм вітчизняного та іноземного виробництва, то констатуємо факт, що саме закордонні виробники випускають антиагреганти не тільки в таблетованих формах і розчині для ін'єкцій, а ще й у капсулах та розчині для інгаляцій.

Вивчення Державного формуляру лікарських засобів (Наказ МОЗ України від 30.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності») [124] за досліджуваною групою показав, що зареєстровані в Україні антиагреганти підгруп В01АС04 – клопідогрель, В01АС05 – тіклопідін, В01АС06 – кислота ацетилсаліцилова, В01АС07 – діпірідамол, В01АС11 – ілопрост, В01АС16 – ептіфібатид, В01АС54 – клопідогрел, комбінації та В01АС57-ацетилсаліцилова кислота, комбінації увійшли до рекомендацій щодо раціонального призначення та використання лікарських засобів з урахуванням ефективності, безпеки та економічної доцільності їх застосування при медикаментозному лікуванні хворіб та станів у кардіології (63,6% асортименту за АТС-класифікацією).

Крім того, ліки вказаних вище груп, є у наявності в Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» від 05.09.1996 р. № 1071.

Наступним кроком у дослідженнях був аналіз асортиментного ряду за критерієм «оригінальний/генеричний» препарат. Серед представлених лікарських засобів встановлено наступну залежність по підгрупам (рис. 3.4):

В01АС04 – клопідогрель – 14/25 (16,2% оригінальних препаратів);

В01АС05 – тіклопідін – 1/0 (1,1%);

В01АС06 – кислота ацетилсаліцилова – 5/19 (5,8%);

В01АС07 – діпірідамол – 1/8 (1,1%);

B01AC11 – ілопрост – 2/0 (2,3%);

B01AC16 – ептифібатид – 0/2;

B01AC18 – трифлусал – 0/1;

B01AC23 – ціластазол – 0/1;

B01AC24 – тікагрелор – 1/0 (1,1%);

B01AC54- клопідогрел, комбінації – 1/1 (1,1%)

B01AC57- ацетилсаліцилова кислота, комбінації – 0/5.

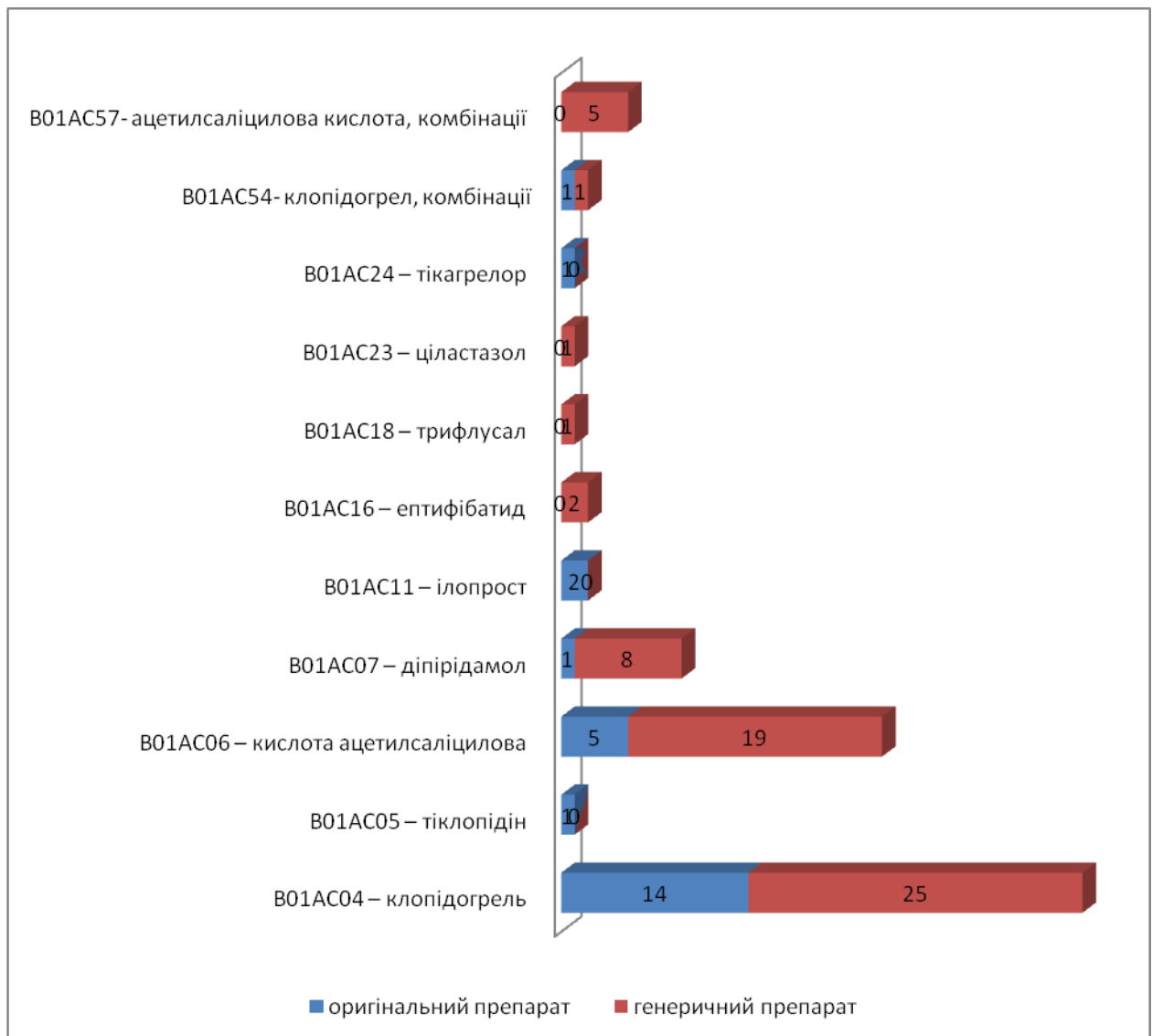


Рис. 3.4. Діаграма розподілу антиагрегантів за кількістю оригінальних препаратів у підгрупах

Також встановлено, що наведений ряд асортименту антиагрегантів представлений як рецептурними, так і без рецептурними лікарськими засобами. При цьому домінують лікарські препарати, які відпускаються із аптеки за рецептом лікаря – 69%. 31% асортиментного ряду антиагрегантів складають ЛЗ, що споживачі можуть отримати в аптечних установах без пред'явлення рецепту.

У ході маркетингових досліджень було проаналізовано фірмову структуру іноземних та вітчизняних компаній, що мають місце на українському фармацевтичному ринку. Антиагреганти випускають 49 виробників із 18 країн світу. На сьогоднішній день більша частина даного сегменту фармацевтичного ринку представлена зарубіжними фірмами-виробниками – їх частка складає 55,2%, частка українських виробників – 44,8%.

Серед іноземних країн-постачальників лідируючі позиції займають 7 компаній-виробників Індії (Д-р. Редді'с Лабораторіс Лімітед, Torrent, Мікро Лабс Лімітед, Ауробіндо Фарма Лімітед, Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Мепро Фармасьютикалз Пвт. Лтд, Акумс Драгс & Фармасьютикалс ЛТД).

Серед іноземних виробників друга позиція належить чотирьом компаніям Німеччини (Байер Фарма АГ, Др. Р. Пфлегер Хімічна фабрика ГмбХ, Такеда ГмбХ). Трете місце за кількістю виробників антиагрегантів, які постачають ЛЗ на фармацевтичний ринок України посіла Іспанія – три фірми (Тедек-Мейхі Фарма, С.А, Берлімед С.А, Х. Уріак і Компанія, С. А).

Розподіл іноземних країн за кількістю фірм-виробників антиагрегантних лікарських засобів, що представлені на ринку України, наведено на рис. 3.5.

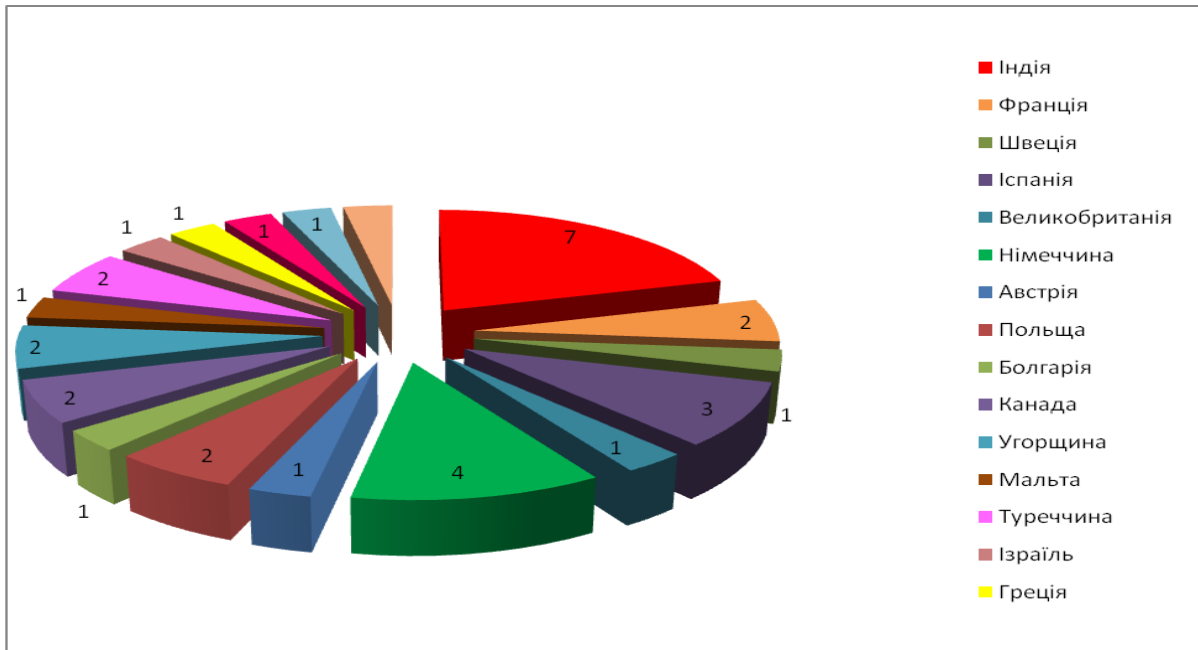


Рис. 3.5. Діаграма розподілу іноземних країн за кількістю фірм-виробників, що представлені на ринку України

Серед українських виробників у виробництві вищезазначених лікарських засобів значне місце посідають: ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», м. Харків та ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» (4 препарати та 3 препарати відповідно) (рис. 3.6).

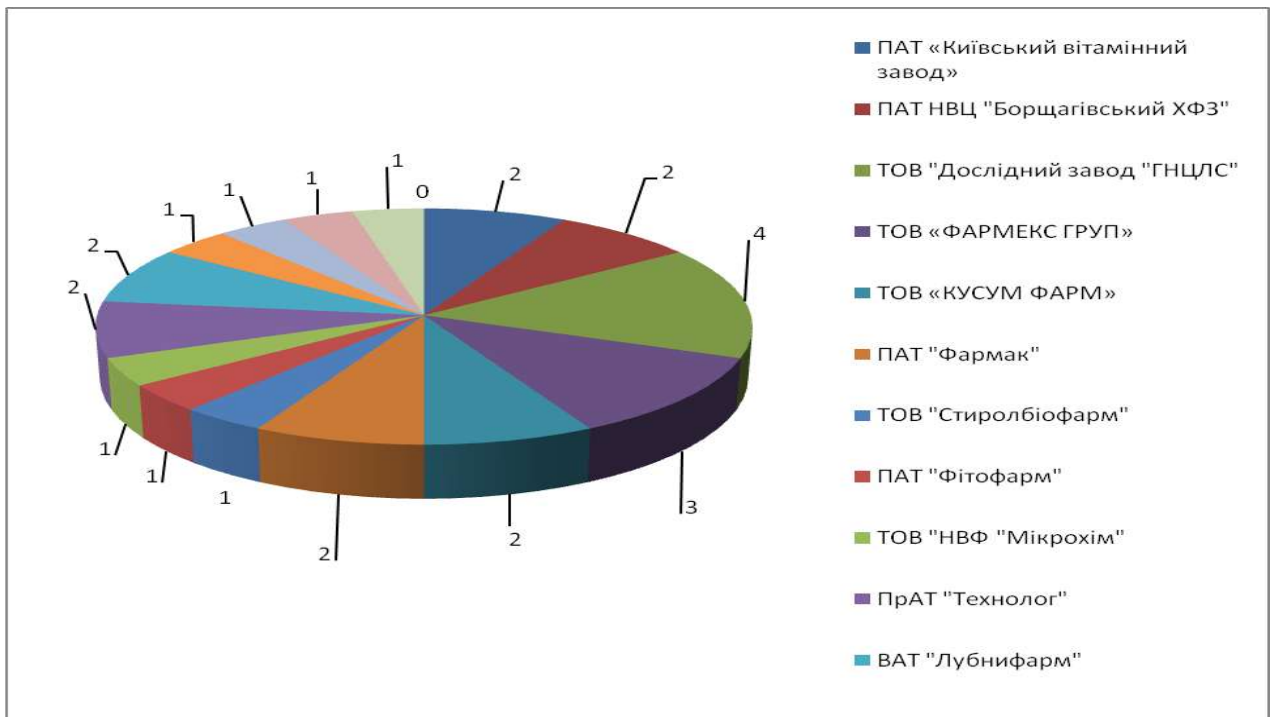


Рис. 3.6. Діаграма часток ринку вітчизняних виробників антиагрегантів за кількістю препаратів

Аналіз пропозицій усіх виробників, що наявні на українському ринку, дозволяє встановити рейтинг кожної країни (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Рейтинг країн-виробників за часткою пропозицій на українському ринку

Країна-виробник	Кількість пропозицій		Рейтинг країн-виробників
	абсолютне	відносне	
1	2	3	4
монопрепарати			
Україна	37	46,25	1
Індія	7	8,75	2
Німеччина	6	7,5	3-4
Франція	6	7,5	3-4
Іспанія	3	3,75	5-7
Мальта	3	3,75	5-7
Канада	3	3,75	5-7
Велика Британія	2	2,5	8-11
Туреччина	2	2,5	8-11
Угорщина	2	2,5	8-11
Польща	2	2,5	8-11
Болгарія	1	1,25	12-18
Словенія	1	1,25	12-18
Ізраїль	1	1,25	12-18
Швеція	1	1,25	12-18
Греція	1	1,25	12-18
Республіка Македонія	1	1,25	12-18
Австрія	1	1,25	12-18
Всього	80	100	18

Продовж. табл. 3.12

1	2	3	4
Комбіновані препарати			
Україна	2	28,6	1-3
Індія	2	28,6	1-3
Франція	2	28,6	1-3
Естонія	1	14,2	4
Всього	7	100	4

За результатами досліджень, перше місце у рейтингу виробників монопрепаратів на ринку посідає Україна (46,25%), яка представлена 15 компаніями. Серед виробників комбінованих антиагрегантів Україна поділяє 1 місце з Індією та Францією (по 2 фірми).

На рис. 3.7 відображено рейтинг країн за кількістю компаній, які виробляють антиагреганти та кількістю пропозицій антиагрегантів цими компаніями.

Отже, український ринок антиагрегантів сформований переважно іноземними виробниками, які представляють біль ніж 55% асортименту. У даній групі ЛЗ відзначається гострий дефіцит комбінованих препаратів. Аналіз асортименту лікарських засобів – антиагрегантів ринку України згідно із системою АТС показав, що найбільшим розмаїттям за найменуванням та кількістю пропозицій становить підгрупа Клопідогрелю. Вивчення фірмової структури даного сегменту фармацевтичного ринку показує, що вітчизняні виробники активно працюють по програмі імпортозаміщення і надають достатню кількість пропозицій антиагрегантів для пацієнтів з патологією ССЗ.

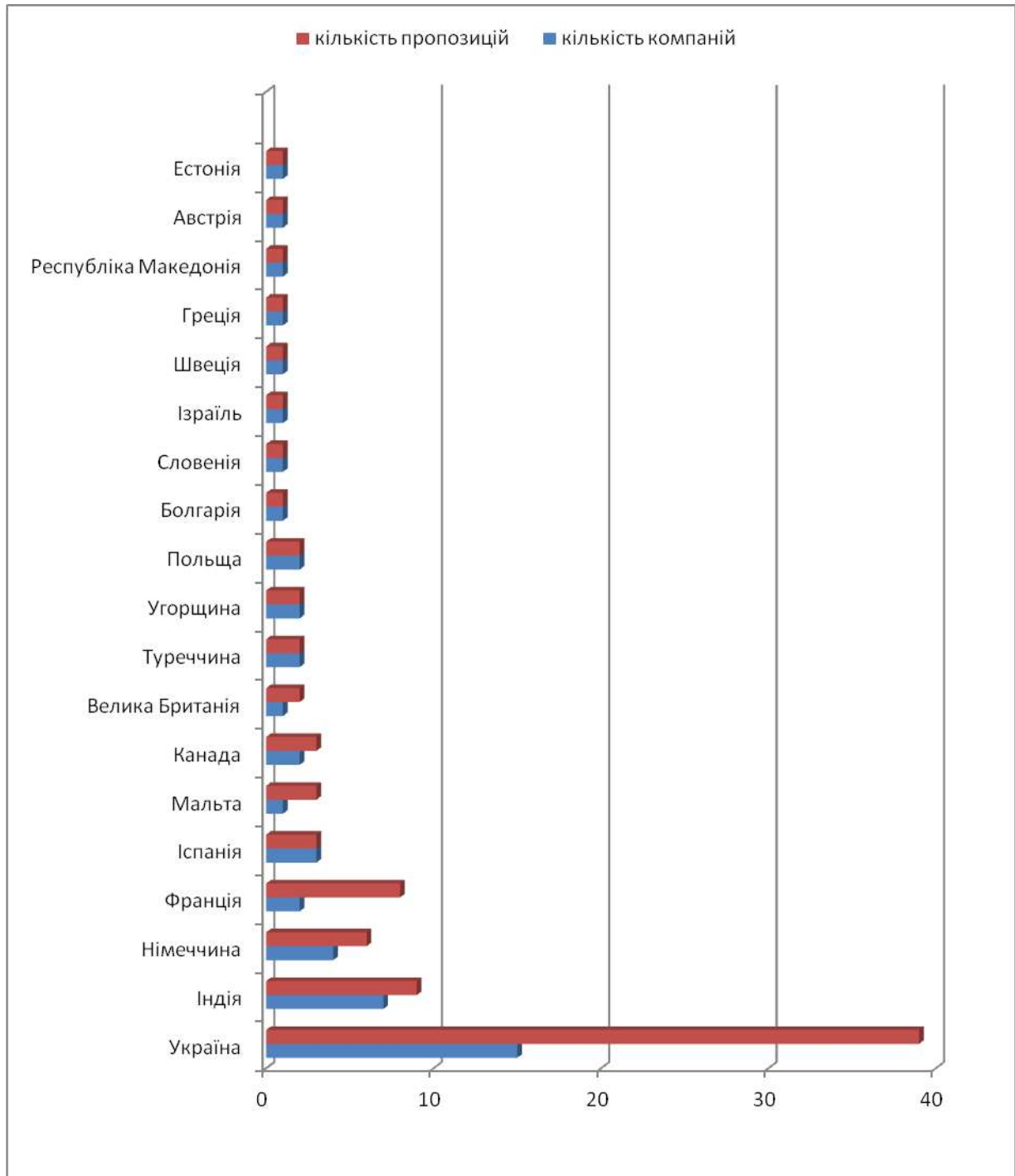


Рис. 3.7. Діаграма рейтингу країн за кількістю компаній та їх пропозиціями антиагрегантів на ринку України

Нажаль, за кількістю лікарських форм, даний сегмент фармацевтичного ринку досить одноманітний – більш ніж у 90% переважають тверді лікарські форми (таблетки і капсули). Усе вищезазначене обумовлює перспективний

напрямок для подальших досліджень стосовно нових лікарських форм антиагрегантів.

3.2 Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів

Сучасна клінічна тактика лікування хворих на ССЗ передбачає тривале застосування препаратів-антиагрегантів. Це призводить до того, що одним із найбільш важливіших соціально-економічних факторів застосування фармакотерапевтичних засобів стає вартість лікування [125].

У зв'язку з цим дослідження кон'юнктури цін ЛЗ на фармацевтичному ринку є фундаментальними при формуванні економічної політики виробниками та постачальниками фармацевтичної продукції, а також при створенні державних програм регулювання її вартості [126-128]

Аналізу цінової кон'юнктури проводився методом порівняння середньозважених роздрібних цін на ЛЗ з групи антиагрегантів та пропозицій оптових цін у аптеках м. Запоріжжя.

На першому етапі досліджень розраховували коефіцієнт ліквідності ціни групи антиагрегантів. Даний чинник відображає доступність лікарського засобу та характеризує коефіцієнт цінової ліквідності групи антиагрегантів. На підставі його величини можливо оцінити ступінь конкуренції в певному секторі ринку в певний час [125].

Розрахунок цінової ліквідності проводять наступним чином:

$$K_{liq} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}}$$

де K_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – ціна максимальна;

C_{min} – ціна мінімальна.

Якщо даний коефіцієнт складає 0,5 і вище, це означає, що коливання цін складає більше 50%, а якщо перевищує 1 – розмах цін на даний лікарський засіб характеризується більш ніж стовідсотковою різницею.

Результати аналізу наведені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

**Оптові ціни та коефіцієнт ліквідності на антиагреганти
(квітень 2016)**

Торгова назва препарату	Форма випуску	Оптова ціна max, грн.	Оптова ціна min, грн.	Коефіцієнт ліквідності ціни
1	2	3	4	5
АСАФЕН (ASAPHEN)	табл. жув. 80 мг фл., № 90	144,90	99,23	0,46
АСПЕНОРМ (ASPENORM)	табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 100 мг № 20 (10x2) в блістерах у картонній пачці	28,62	22,32	0,28
АСПІРИН КАРДІО (ASPIRIN CARDIO)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 28 (14x2) у блістерах	113,27	77,83	0,46
АТЕРОКАРД (ATEROCARD)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 40 (10x4)	223,26	150,14	0,49

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5
АТРОГРЕЛ (ATROGREL)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 30 (10x3)	167,59	115,38	0,45
АЦЕКОР КАРДІО (ACEKOR CARDIO)	табл. кишковорозчинні по 100 мг № 100 у банках	62,48	39,14	0,59
АЦЕКАРДИН® (ACECARDIN 75)	табл. по 75 мг № 100 (50x2) у блістерах	58,90	39,50	0,49
БРИЛІНТА (BRILINTA™)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг № 56 (14x4) у блістерах	1363,00	1283,79	0,06
ДІСГРЕН (DISGREN)	капсули по 300 мг № 30 (10x3) у блістерах	237,78	226,39	0,5
ДИПРИДА- МОЛ (DIPYRIDA- MOLE)	табл. по 25 мг № 40 (20x2) у блістері в пачці	7,64	7,00	0,09
КАРДІО- МАГНІЛ (CARDIO- MAGNYL®)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 100 у флаконах	81,50	62,17	0,31
КАРДІОМАГ- НІЛ ФОРТЕ (CARDIOMAG- NYL® FORTE)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг № 100	88,32	81,14	0,09

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ (CLOPIDO- GREL)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 10 (10x1)	51,10	43,62	0,17
ЛОПІРЕЛ (LOPIREL)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 90 (10x9), у блістерах	515,06	368,79	0,35
ЛОСПІРИН® (LOWSPIRIN®)	табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 75 мг № 30 (10x3)	39,94	27,28	0,46
МАГНІКОР (MAGNICOR)	табл., вкриті плівковою оболонкою, форте № 100 (10x10) у блістерах	74,64	49,48	0,51
ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	638,27	594,58	0,07
ПЛАТОГРІЛ® PLATOGREL®	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	187,06	131,78	0,42
ПЛЕСТАЗОЛ (PLESTAZOL)	табл. по 100 мг в блістерах № 30 (10x3)	291,47	274,48	0,06
ПОЛОКАРД (POLOCARD)	табл. кишково-розч. 75 мг блістер, № 50	96,66	77,72	0,24
ТРОМБОНЕТ® (TROMBONET)	табл, вкриті оболонкою, по 0,075 г № 30 (10x3)	164,78	110,00	0,49

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5
ТРОМБО АСС (THROMBO ASS)	табл., вкриті плівковою оболонкою, кишковорозчинні, по 75 мг, № 30 (10x3)	52,94	47,91	0,1
ТРОМБОЛІК- КАРДІО (TROMBOLIK- CARDIO)	табл. кишковорозчинні по 100 мг № 20 (10x2) у блістерах	32,97	10,60	2,11

Як видно із даних табл. 3.13 значення коефіцієнту ліквідності ціни для більшості антиагрегантів знаходиться близько 0,5. Найбільший показник у наступних препаратів: Тромболік-кардіо (2,4), Ацекор-кардіо (0,59), Магнікор (0,51). Спираючись на концепцію холістичного маркетингу, суть якого полягає у збалансованому задоволенні потреб споживачів, фармацевтичного бізнесу, партнерів і суспільства, коефіцієнт ліквідності ціни на оптовому сегменту внутрішнього фармацевтичного ринку антиагрегантів є не досить коректним і не етичним по відношенню до платоспроможності населення України. Такий стан речей свідчить про високий рівень цінової конкуренції на даному сегменті ринку та про відносну доступність препаратів.

Нецінова конкуренція характерна для 5 антикоагулянтів: Плавікс (коефіцієнт ліквідності 0,07), Кардіомагніл форте (0,09), Дипіридамола (0,09), Пластазол (0,06), Брилінта (0,06).

Наступним етапом дослідження для постійних ринкових позицій був розрахований коефіцієнт адекватної платоспроможності [125]. Його доцільно розраховувати для оцінки впливу на величину попиту в лікарських засобах купівельної спроможності хворого. Він характеризує в динаміці співвідношення між ціною препарату і платоспроможністю споживача.

Розрахунок проводили за формулою:

$$K_{a.s.} = \frac{Ц}{Ц_{a.w.}}$$

де $K_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$Ц$ – середня ціна препарату за певний період;

$Ц_{a.w.}$ – середня заробітна плата за певний період (у Запорізькій області на початку 2016 року становила 4341 грн).

Низький показник $K_{a.s.}$ забезпечує доступність препарату і свідчить про потребу в ньому навіть при низькому платоспроможному попиті населення. Чим вище значення коефіцієнту, тим менш доступним для споживача є препарат.

Цінову кон'юнктуру ринку також аналізували і за таким показником, як коефіцієнт доступності (K_d), який розраховується за формулою:

$$K_d = (\frac{Ц.p.}{З.п.}) - 1$$

де $Ц.p.$ - середня роздрібна ціна препарату за певний період, грн;

$З.п.$ - середня заробітна плата за певний період, грн.

Модуль зазначеного коефіцієнта показує доступність препарату. Чим більше значення коефіцієнта, тим доступнішим для споживача є препарат на ринку. Результати аналізу представлені у табл. 3.14.

Розраховані показники $K_{a.s.}$ свідчать, що більш доступними для хворих Запорізького регіону є антиагреганти: Діпірідамол (0,21), Аспенорм (0,63), Троболітік-кардіо (0,64), Лоспірин (0,71), так як між коефіцієнтом адекватності платоспроможності та поняттям доступності за цінами існує обернено пропорційний зв'язок. Такий стан речей підтверджує і розрахований K_d : Діпірідамол (1), Аспенорм (0,99), Троболітік-кардіо (0,99), Лоспірин (0,99). Найменша доступність характерна для препаратів: Брилінта (0,73), Плавікс (0,85), Лопірель (0,9).

**Коефіцієнт адекватності платоспроможності та коефіцієнт доступності
антиагрегантів у Запорізькій області**

Торгова назва препарату	Форма випуску	Коефіцієнт адекватності платоспроможності	Коефіцієнт доступності
1	2	3	4
АСАФЕН (ASAPHEN)	табл. жув. 80 мг фл., № 90	2,35	0,97
АСПЕНОРМ (ASPENORM)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 20 (10x2) в блістерах у картонній пачці	0,63	0,99
АСПІРИН КАРДІО (ASPIRIN CARDIO)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 28 (14x2) у блістерах	1,6	0,98
АТЕРОКАРД (ATEROCARD)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 40 (10x4)	4,17	0,95
АТРОГРЕЛ (ATROGREL)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 30 (10x3)	3,19	0,97
АЦЕКОР КАРДІО (ACEKOR CARDIO)	табл. кишковорозчинні, по 100 мг № 100 у банках	1,2	0,99
АЦЕКАРДИН® (ACECARDIN 75)	табл. по 75 мг № 100 (50x2) у блістерах	1,22	0,99

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4
БРИЛІНТА (BRILINTA™)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг № 56 (14x4) у блістерах	27,14	0,73
ДІСГРЕН (DISGREN)	капсули по 300 мг № 30 (10x3) у блістерах	5,43	0,94
ДИПІРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOLE)	табл. по 25 мг № 40 (20x2) у блістері у пачці	0,21	1
КАРДІОМАГНІЛ (CARDIOMAGNYL®)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 100 у флаконах	1,75	0,98
КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ (CARDIOMAGNYL® FORTE)	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг № 100	2,09	0,98
КЛОПІДОГРЕЛЬ (CLOPIDOGREL)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 10 (10x1)	1,22	0,99
ЛОПРЕЛ (LOPIREL)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 90 (10x9), у блістерах	9,67	0,9
ЛОСПІРИН® (LOWSPIRIN®)	табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 75 мг № 30 (10x3)	0,71	0,99
МАГНІКОР (MAGNICOR)	табл., вкриті плівковою оболонкою, № 100 (10x10) у блістерах	1,33	0,98
ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	14,86	0,85

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4
ПЛАТОГРІЛ® PLATOGREL®	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	3,52	0,96
ПЛЕСТАЗОЛ (PLESTAZOL)	табл. по 100 мг в блістерах № 30 (10x3)	7,09	0,93
ПОЛОКАРД (POLOCARD)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, 75 мг блістер, № 50	2,20	0,98
ТРОМБОНЕТ® (TROMBONET)	табл, вкриті оболонкою, по 0,075 г № 30 (10x3)	3,13	0,97
ТРОМБО АСС (THROMBO ASS)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 75 мг № 30 (10x3)	1,22	0,99
ТРОМБОЛІК-КАРДІО (TROMBOLIK- CARDIO)	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 20 (10x2) у білестерах	0,64	0,99

У ході досліджень було проаналізовано динаміку роздрібних цін на вище вказаний перелік антиагрегантів в аптеках м. Запоріжжя. Для спостереження обрали листопад 2015 року, лютий, червень та вересень 2016 року.

Моніторинг цін наведено у табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Середня роздрібна ціна на деякі антиагреганти в аптеках м. Запоріжжя

Торгова назва препарату	Форма випуску	Середня роздрібна ціна (листопад 2015)	Середня роздрібна ціна (лютий 2016)	Середня роздрібна ціна (червень 2016)	Середня роздрібна ціна (вересень 2016)
1	2	3	4	5	6
АСАФЕН	табл. жув. 80 мг фл., № 90	78,85	97,03	111,59	118,80
АСПЕНОРМ	табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 100 мг № 20 (10x2) в блістерах у картонній пачці	14,78	15,01	27,60	25,47
АСПРИН КАРДІО	табл., вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 28 (14x2) в блістерах	66,76	78,21	62,37	60,50
АТЕРО-КАРД	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 40 (10x4)	149,41	157,36	183,87	180,50
АТРОГРЕЛ	табл., вкриті плівковою оболонкою,	108,89	108,50	136,26	131,79

Продовж. табл. 3.15

1	2	3	4	5	6
	по 75 мг № 30 (10x3)				
АЦЕКОР КАРДІО	табл. кишковорозчинні по 100 мг № 100 у банках	41,89	42,87	54,36	50,37
АЦЕКАР- ДИН	табл. по 75 мг № 100 (50x2) в блістерах	34,71	64,20	51,89	44,90
БРИЛІНТА	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг № 56 (14x4) в блістерах	1002,46	1182,29	1163,12	1388
ДІСГРЕН	капсули по 300 мг № 30 (10x3) в блістерах	179,46	244,35	253,13	240,30
ДИПРИДА- МОЛ	табл. по 25 мг № 50	7,00	7,64	9,28	9,23
КАРДІО- МАГНІЛ	табл., вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг № 100 у флаконах	63,42	64,90	84,12	82,0
КАРДІО- МАГНІЛ ФОРТЕ	табл., вкриті плівковою оболонкою,	69,50	73,73	92,75	91,00

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4	5	6
	по 150 мг, № 100				
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 10 (10x1)	41,23	39,80	53,41	49,51
ЛОПІРЕЛ	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 90 (10x9) в блістерах	335,19	383,97	410,41	397,53
ЛОСПИРИН	табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 75 мг № 30 (10x3)	25,71	25,81	29,42	30,49
МАГНІКОР	табл., вкриті плівковою оболонкою, форте № 100 (10x10) в блістерах	42,45	45,19	59,20	55,00
ПЛАТОГРІЛ	табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	118,05	120,67	148,97	150,24
ПЛАВІКС	Табл., вкриті оболонкою, по 75 мг № 28 (14x2)	589,83	584,63	694,94	681,02
ПЛЕСТА- ЗОЛ	табл. по 100 мг в блістерах № 30 (10x3)	228,93	247,63	301,20	305,09

Продовж. табл. 3.15

1	2	3	4	5	6
ПОЛОКАРД	табл. кишковорозчинні, 75 мг блістер № 50	73,99	59,50	86,67	91,22
ТРОМБО- НЕТ	табл, вкриті оболонкою, по 0,075 г № 30 (10x3)	105,01	106,59	137,32	126,90
ТРОМБО АСС	табл., вкриті плівковою оболонкою, кишковорозчинні, по 75 мг № 30 (10x3)	39,05	37,32	55,92	77,27
ТРОМБОЛІК -КАРДІО	табл. кишковорозчинні по 100 мг № 20 (10x2) у блістерах	22,12	22,13	27,74	27,38

Як видно з табл. 3.15 у літній період відбувся значний стрибок роздрібних цін на препарати антиагрегантної дії, що мають найбільший попит у споживачів. Це можна пояснити маркетинговою політикою аптек на період масових відпусток населення та зниженням частоти відвідування аптек споживачами. З початком осіннього сезону роздрібні ціни на антиагреганти у незначній мірі знизилися за виключенням препаратів «Асафен», «Брилінта», «Лоспірин», «Платогріл», «Плестазол» та «Тромбо АСС». Такий стан речей є позитивним, з погляду на складне економічне становище споживачів, і свідчить про відносно зростання доступності препаратів-антиагрегантів.

Таким чином, на основі проведених розрахунків коефіцієнтів ліквідності ціни, адекватності платоспроможності та доступності ЛЗ антиагрегантної дії встановлено, що для даного сегменту фармацевтичного ринку характерна

висока цінова конкуренція для усіх препаратів, за виключенням Плавікс, Кардіомагніл форте, Дипірідамол, Плестазол та Брилінта. Розраховані коефіцієнти доступності свідчать про низьку доступність багатьох антиагрегантів для споживачів запорізького регіону, що обумовлює необхідність у створенні нових вітчизняних ЛЗ антиагрегантної дії з метою підвищення рівня забезпечення населення ефективними та доступними ліками.

3.3 Обґрунтування необхідності розробки нової лікарської форми з клопідогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку

Враховуючи вище вказані дані актуальним є подальший, більш детальний аналіз підгрупи B01A C04 «Клопідогрель».

У ході досліджень встановлено, що товарний ряд підгрупи представлений лише рецептурними ЛЗ у вигляді твердих лікарських форм – таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Серед 28 торгових найменувань тільки 2 позиції належать комбінованим засобам, що становить 7% усіх ЛЗ на основі клопідогрелю.

Аналіз асортиментного ряду за критерієм «оригінальний/ генеричний» препарат має наступну картину: 9/19 (32% оригінальних препаратів).

Вивчення Державного формуляру лікарських засобів за досліджуваною групою показав, що зареєстровані в Україні антиагреганти підгрупи B01AC04 «Клопідогрель» увійшли до рекомендацій щодо раціонального призначення та використання лікарських засобів з урахуванням ефективності, безпеки та економічної доцільності їх застосування при медикаментозному лікуванні хвороб та станів у кардіології. Крім того, ліки вказаної вище груп, є у наявності у Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів.

В процесі подальших досліджень провели аналіз асортименту антиагрегантів в залежності від країни, де вони виробляються. Результати вивчення даної характеристики показало, що іноземні ліки (75%) переважають вітчизняні (25%) в цьому сегменті фармацевтичного ринку України в 3 рази. Але Україна перевершує будь яку іноземну країну-виробника цього асортиментного ряду по кількості фармакотерапевтичних засобів.

Також нами проведено моніторинг роздрібних цін на антиагреганти, що є у наявності в аптеках м. Запоріжжя та розраховано для них насиченість асортименту ЛЗ підгрупи «Клопідогрель». Відмітимо, що значення насиченості асортименту підгрупи «Клопідогрель» для аптек м.Запоріжжя коливається в межах 58% - 67,5 %.

У ході вивчення цінової кон'юнктури були розраховані: коефіцієнт адекватності платоспроможності ($K_{a.s.}$) та коефіцієнт доступності (K_d) препаратів групи «Клопідогрель» (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Препарати підгрупи B01A C04 «Клопідогрель», що наявні у аптеках м. Запоріжжя (вересень 2016 року)

Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску, дозування	Ціна, грн	$K_{a.s.}$	K_d
1	2	3	4	5	6
АТЕРОКАРД (ATEROCARD)	ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна)	табл., вкриті плівковою оболонкою (п/о), 75 мг № 10	53,23	0,01	0,99
АТЕРОКАРД (ATEROCARD)	ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна)	табл., вкриті п/о, 75 мг № 40 (10x4)	186,2	0,04	0,96

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6
АТРОГРЕЛ (ATROGREL)	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», (Україна)	табл., вкриті п/о, 75 мг № 30 (10x3) в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	134,76	0,03	0,97
ЗИЛТ® (Zyllt®)	КРКА Фарма, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб/КРКА, д.д., Ново место, (Хорватія/ Словенія)	таблетки, вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 28 (7x4)	645,63	0,15	0,85
КЛОДІЯ (CLODIA)	Фарматен С.А., (Греція)	табл., вкриті п/о, у блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	142,1	0,03	0,97
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ (CLOPIDO- GREL)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»» (Україна)	табл., вкриті оболонкою, в коробці, 75 мг № 30	107,7	0,02	0,98
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ (CLOPIDO- GREL)	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», м. Харків/ «Фармекс Груп», м. Бориспіль, (Україна)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах в коробці, 75 мг № 10	54,08	0,01	0,99

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ- РАТІОФАРМ (CLOPIDO- GREL- RATIOPHARM)	Адамед (Польща)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 14	149,23	0,03	0,97
КЛОПІДО- ГРЕЛЬ- РАТІОФАРМ (CLOPIDO- GREL- RATIOPHARM)	Адамед (Польща)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 28	241,7	0,06	0,94
КЛОПІДО- ГРЕЛ-ТЕВА (CLOPIDO- GREL-TEVA)	Тева (Ізраїль)	таблетки, вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	116,13	0,03	0,97
КЛОПІДО- ГРЕЛ-ТЕВА (CLOPIDO- GREL-TEVA)	Тева (Ізраїль)	таблетки, вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 90 (10x9)	348,83	0,08	0,92
ЛОПІГРОЛ (LOPIGROL)	БІЛІМ ПІАЧ Сан. ве Тідж. А.Ш., (Туреччина)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 14	89,92	0,02	0,98

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6
ЛОПІРЕЛ (LOPIREL)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	152,64	0,04	0,96
ЛОПІРЕЛ (LOPIREL)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 90 (10x9)	408,96	0,09	0,91
МЕДОГРЕЛЬ (MEDOGREL)	Актавіс Лтд, (Мальта)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 30	177,54	0,04	0,96
НУГРЕЛ (NUGREL)	Мікро Лабс Лімітед, (Індія)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	106,31	0,02	0,98
ОНЕКЛАПЗ (ONEKLAPZ)	Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт III), (Індія)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	140,92	0,03	0,97
ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санофі Вінтроп Індастрія, (Франція)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, (короб.), 75 мг №14	449,05	0,1	0,9
ПЛАВІКС® (PLAVIX®)	Санофі Вінтроп Індастрія, (Франція)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, (корб.), 75 мг № 28 (14x2)	708,21	0,16	0,84

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6
ПЛАГРІЛ® (PLAGRIL)	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, (Індія)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 30 (10x3)	143,54	0,03	0,97
ПЛАТОГРІЛ® PLATOGREL®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», (Україна)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 28 (14x2)	154,29	0,04	0,96
ПЛАТОГРІЛ® PLATOGREL®	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», (Україна)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах, 75 мг № 56 (14x4)	372,5	0,09	0,91
ТРОМБОНЕТ® (TROMBONET)	ПАТ «Фармак», (Україна)	табл, вкриті оболонкою, в блістерах у пачці з картону, 0,075 г № 10 (10x1)	52,29	0,01	0,99
ТРОМБОНЕТ® (TROMBONET)	ПАТ «Фармак», (Україна)	табл, вкриті оболонкою, в блістерах у пачці з картону, 0,075 г № 30 (10x3)	132,37	0,03	0,97
ФЛАМО- ГРЕЛЬ 75 (FLAMO- GREL 75)	Фламінго Фармасьютикалс Лтд, (Індія)	табл., вкриті п/о, в блістерах, 75 мг № 10	42,10	0,01	0,99
B01AC54- клопідогрел, комбінації					

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6
КОПЛАВІКС® (COPLAVIX ^ò) Клопідогрел + ацетил- саліцилова к-та	Санофі Вінтроп Індастрія, (Франція)	табл., вкриті оболонкою, в блістерах в коробці, 75 мг/75 мг № 28 (7x4)	776,0	0,18	0,82

На підставі отриманих результатів виявлено найбільш доступні антиагрегантні лікарські засоби, що споживаються пацієнтами Запорізького регіону. До них відносяться Клопідогрель (виробник ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»», Україна), Тромбонет (виробник ПАТ «Фармак», Україна), Фламогрель 75 (виробник «Фламінго Фармасьютикалс Лтд», Індія). Менш доступними є комбінований препарат Коплавікс (виробник «Санофі Вінтроп Індастрія», Франція), монопрепарати Плавікс (виробник «Санофі Вінтроп Індастрія», Франція) та Зілт (виробник «КРКА Фарма, Словенія).

Отже, український ринок антиагрегантів підгрупи «Клопідогрель» сформований переважно іноземними виробниками. Аналіз асортименту показав, що у даній підгрупі існує гострий дефіцит комбінованих препаратів. За розмаїттям лікарських форм, даний сегмент фармацевтичного ринку представлений тільки твердими лікарськими формами. Розраховані коефіцієнти адекватності платоспроможності та доступності препаратів підгрупи «Клопідогрель» свідчать про незначну кількість препаратів, що є доступними для споживача. Усе вищезазначене обумовлює перспективний напрямок для подальших досліджень стосовно нових лікарських форм антиагрегантів на основі саме клопідогрелю.

ВИСНОВКИ

1. Український ринок антиагрегантів сформований переважно іноземними виробниками, які представляють більш ніж 55% асортименту. У даній групі ЛЗ відзначається гострий дефіцит комбінованих препаратів. Аналіз асортименту лікарських засобів – антиагрегантів ринку України згідно із системою АТС показав, що найбільшим розмаїттям за найменуванням та кількістю пропозицій становить підгрупа клопідогрелю. Виявлено, що за кількістю лікарських форм, даний сегмент фармацевтичного ринку досить одноманітний – більш ніж у 90% переважають тверді лікарські форми (таблетки і капсули).

2. Проведено аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку антиагрегантів, що мають найбільший попит серед населення у запорізькому регіоні. Розраховано коефіцієнти ліквідності ціни, адекватності платоспроможності та доступності ЛЗ антиагрегантної дії. На основі проведених розрахунків встановлено, що для даного сегменту фармацевтичного ринку характерна висока цінова конкуренція для усіх препаратів, за виключенням Плавікс, Кардіомагніл форте, Дипірідамол, Плестазол та Брилінта.

3. Розраховані коефіцієнти доступності свідчать про низьку доступність багатьох антиагрегантів для споживачів запорізького регіону, що обумовлює необхідність у створенні нових вітчизняних ЛЗ антиагрегантної дії з метою підвищення рівня забезпечення населення ефективними та доступними ліками.

За матеріалами розділу опубліковані роботи:

1. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишев В. В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3. 4. С. 12-15.

2. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, І. О. Пухальська. *Актуальні*

питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 214-213.

3. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладішева С. А. Доцільність розробки нової лікарської форми з клопідогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х., 2016. С. 493.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ

На комплекс біофармацевтичних, структурно-механічних, фізико-хімічних, споживчих властивостей супозиторіїв, а також їх біологічна доступність безпосередньо впливають використовувані технології виготовлення і природа допоміжних речовин (основи-носії, поверхнево-активних речовин та інше) [129-131]. У зв'язку з цим при проведенні фармацевтичної розробки супозиторіїв потрібне ретельне вивчення і наукове обґрунтування вищезгаданих чинників [132-134].

4.1 Розробка оптимального складу і біофармацевтичне вивчення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем

Як носії ректальної лікарської форми клопідогрелю використовували поверхнево-активні речовини і супозиторні основи, що традиційно використовують в екстемпоральному виготовленні та промисловому виробництві даного фармакотерапевтичного засобу і описані в літературі [135, 136]. Супозиторії готували методом виливання із використанням форм напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація поверхнево-активних речовин в усіх дослідах складала 2% від маси лікарської форми, вміст клопідогрелю в кожному супозиторії – 0,075 г. Проводили дослідження з використанням двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [117].

При виготовленні супозиторіїв клопідогрель вводили до їх складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім з частиною основи і подальшим додаванням отриманої суміші до усїєї розплавленої основи.

Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю

із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському [137] при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» за ГОСТ 7730 на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). З урахуванням розчинності клопідогрелю як діалізне середовище використовували спирт метиловий [138]. Концентрацію вивільненого через 30 хв. клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично [139].

Результати визначення концентрації клопідогрелю, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 30 хв, в діалізатах, та матриця планування експерименту представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Матриця планування та результати визначення концентрації (у %) вивільненого клопідогрелю із супозиторних композицій (інтервал 30 хв)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
1	2	3	4	5	6
а ₁	1) 42,2	2) 32,8	3) 35,9	4) 31,3	428,2
	42,2	34,4	37,5	29,7	
	<u>40,6</u>	<u>34,4</u>	<u>37,5</u>	<u>29,7</u>	
	125,0	101,6	110,9	90,7	
а ₂ масло какао	5) 28,1	6) 42,2	7) 48,4	8) 34,4	462,5
	28,1	43,8	50,0	32,8	
	<u>28,1</u>	<u>43,8</u>	<u>50,0</u>	<u>32,8</u>	
	84,3	129,8	148,4	100,0	
а ₃ ЗЖО	9) 45,3	10) 35,9	11) 37,5	12) 35,9	468,8
	43,8	35,9	39,1	37,5	
	<u>43,8</u>	<u>37,5</u>	<u>39,1</u>	<u>37,5</u>	
	132,9	109,3	115,7	110,9	

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
a ₄	13) 42,2	14) 34,4	15) 43,8	16) 46,9	506,4
	43,8	34,4	45,3	46,9	
	<u>42,2</u>	<u>35,9</u>	<u>45,3</u>	<u>45,3</u>	
	128,2	104,7	134,4	139,1	
Сума	470,4	445,4	509,4	440,7	1865,9

Примітка. * А – супозиторні основи: a₁ – твердий жир; a₂ – масло какао; a₃ – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао в співвідношенні 60:10:30); a₄ – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1; В – вид ПАР: v₁ – емульгатор № 1; v₂ – моногліцериди дистильовані (МГД); v₃ – твін-80; v₄ – без емульгатора

У табл. 4.2 наведений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 4.2

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторних основ (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	256,68	3	85,56	109,69	2,9
Фактор В	247,2	3	82,4	105,64	2,9
АВ-взаємодія	1147,69	9	127,52	163,49	2,23
Похибка	24,98	32	0,78	–	–
Загальна сума	74209,53	47	–	–	–

Вони доводять, що обидва чинника – вид основи і вид ПАР статистично значущо впливають на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду основи-носія ректальної лікарської форми значніше, ніж виду поверхнево-активних речовин. Також статистично значуща взаємодія між цими фармацевтичними чинниками.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників при допомозі множинного рангового критерію Дункана [117] дозволила побудувати наступні ряди переваг:

за фактором А (вид основи-носія)

a_4 ПЕО основа $>$ a_3 ЗЖО $>$ a_2 масло какао $>$ a_1 твердий жир

за фактором В (вид ПАР)

v_3 твін-80 $>$ v_1 емульгатор № 1 $>$ v_2 МГД $>$ v_4 без ПАР

Вищенаведене переконує, що оптимальний рівень вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з твіном-80.

4.2 Обґрунтування оптимальної концентрації поверхнево-активних речовин в ректальних супозиторіях з клопідогрелем

Дослідження з наукового обґрунтування масової частки поверхнево-активних речовин здійснювали у відповідності з математичною моделлю однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [117]. У якості параметра оптимізації, як і раніше, використовували ступінь вивільнення клопідогрелю із лікарської форми.

Концентрація ПАР (твіну-80) складала 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, зміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії.

Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв здійснювали за методикою діалізу по Кривчинському при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через плівку «Купрофан»

(целофанову напівпроникну мембрану) на приладі з дифузійними комірками Франца (виробник «Permegear, Inc.», США). Стабільність підтримки температури забезпечували за допомогою циркуляційного погрузного термостата «Haake SC 100», США). Як діалізне середовище для експерименту був обраний спирт метиловий з урахуванням розчинності клопідогрелю. Концентрацію клопідогрелю, що вивільнився через 30 хвилин, визначали на спектрофотометрі UV-2600 («Shimadzu Corp.», Японія).

Матриця планування і показники масової частки клопідогрелю після його вивільнення із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (твіну-80) через 30 хв наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Матриця планування і показники визначення вивільнення
клопідогрелю (у %) із супозиторіїв ректальних**

Концентрація твіну-80 в супозиторіях, у % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,5	39,1	40,6	39,1	118,8	39,6
1	40,6	42,2	40,6	123,4	41,1
2	48,4	50,0	50,0	148,4	49,5
3	46,9	45,3	45,3	137,5	45,8
5	45,3	43,8	43,8	132,9	44,3
Сума	661				

У табл. 4.4 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (твіну-80)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Концентрація твіну-80	4	182,67	45,67	56,38	3,5
Помилка	10	8,12	0,81	—	—
Загальна сума	14	190,79	—	—	—

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (твіну-80) на вивільнення клопідогрелю із супозиторних композицій (F_{експ.} > F_{табл.}). Проведена перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана [117]. В результаті виявлено, що на підставі отриманих даних впливу концентрації твіну-80 на інтенсивність вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних можливо отримати наступний ряд переваги:

$$2\% > 3\% > 5\% (1\%) > 0,5\% (1\%)$$

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації твіну-80 у супозиторіях ректальних з клопідогрелем вище 2% не приводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

З урахуванням отриманих даних вважаємо за доцільне уведення 2%-ів твіну-80 до рецептури ректальних супозиторіїв клопідогрелю, оскільки саме ця концентрація вищенаведеного ПАР сприяє оптимальному вивільненню АФІ з запропонованої композиції.

4.3 Дослідження реологічних характеристик супозиторних мас з клопідогрелем

Вивчення реологічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі (сплав поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1) з додаванням 2% твіну-80 здійснювали ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» з пристроєм типу циліндр – циліндр за методикою, яка викладена у розділі 2 при температурі проведення технологічного процесу виготовлення лікарської форми і температурі тіла людини 37°C [140].

Розраховані результати швидкості зрушення та ефективної в'язкості в залежності від швидкості зсуву супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі з 2%-им вмістом твіну-80 за температури 37°C представлені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Значення граничної напруги зрушення і ефективної в'язкості
супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі
за температури 37°C**

Гradient зсуву, Dc ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Dc ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
1	2	3	4	5	6
3	4,02	1,34	1312	524,64	0,40
5,4	5,17	0,96	729	345,55	0,47
9	6,89	0,77	437,4	205,49	0,47
16,2	10,91	0,67	243	121,69	0,50
27	16,65	0,62	145,8	73,47	0,50
48,6	28,70	0,59	81	40,75	0,50

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
81	58,55	0,72	48,6	24,68	0,51
145,8	98,15	0,67	27	13,78	0,51
243	156,13	0,64	16,2	8,61	0,53
437,4	257,15	0,59	9	5,17	0,57
729	392,62	0,54	5,4	3,44	0,64
1312	572,85	0,44	3	2,30	0,77

Вони доводять, що супозиторна маса відноситься до структурованих систем, про що свідчить збільшення чинників граничної напруги зрушення та зменшення ефективної в'язкості на тлі зростаючих сил деформації

Реограма плинущу супозиторної маси з клопідогрелем за температури 37°C наведена на рис. 4.1.

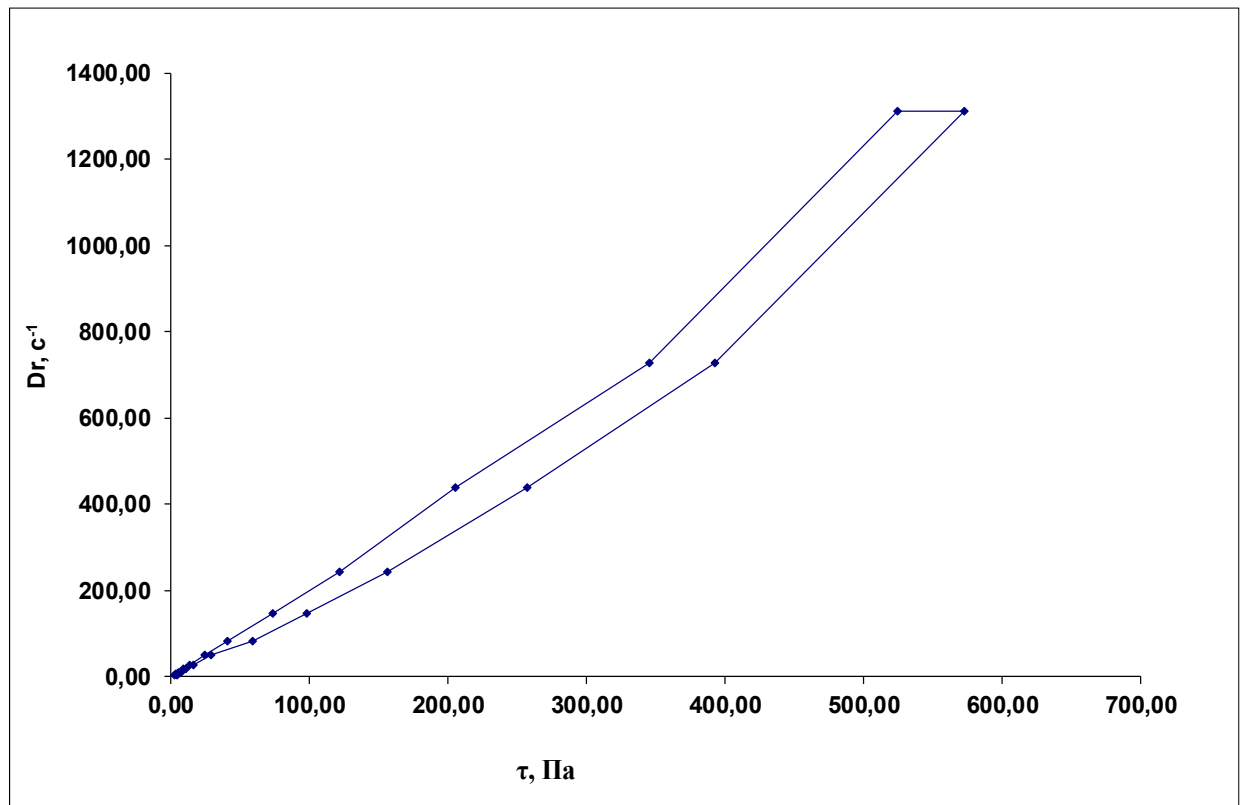


Рис. 4.1. Реограма плинущу супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі при температурі 37°C

Аналіз реограми показує, що має місце створення висхідною і низхідною її гілками так званої «петлі гістерезису», що переконливо доводить наявність в структурі супозиторної маси коагуляційних зв'язків, що відновлюються після руйнування. Значення «механічній стабільності» супозиторіїв складає 1,14, що також підтверджує високі тиксотропні властивості композиції, які забезпечили відновлення її структури після механічних впливів в період технологічного процесу і рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту.

В період подальшого вивчення структурно-механічних характеристик маси супозиторної з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі з додаванням 2% твіну-80 за 50°C встановлено, що вона ще зберігає властивості пластичних систем, хоча і досить розріджується під впливом зазначеної температури. На це вказує наявність на реограмі течії маси (рис. 4.2) «петлі гістерезису», яка утворюється її висхідною та низхідною гілками, хоча і трохи меншої площі, ніж у реограми композиції за температури 37°C.

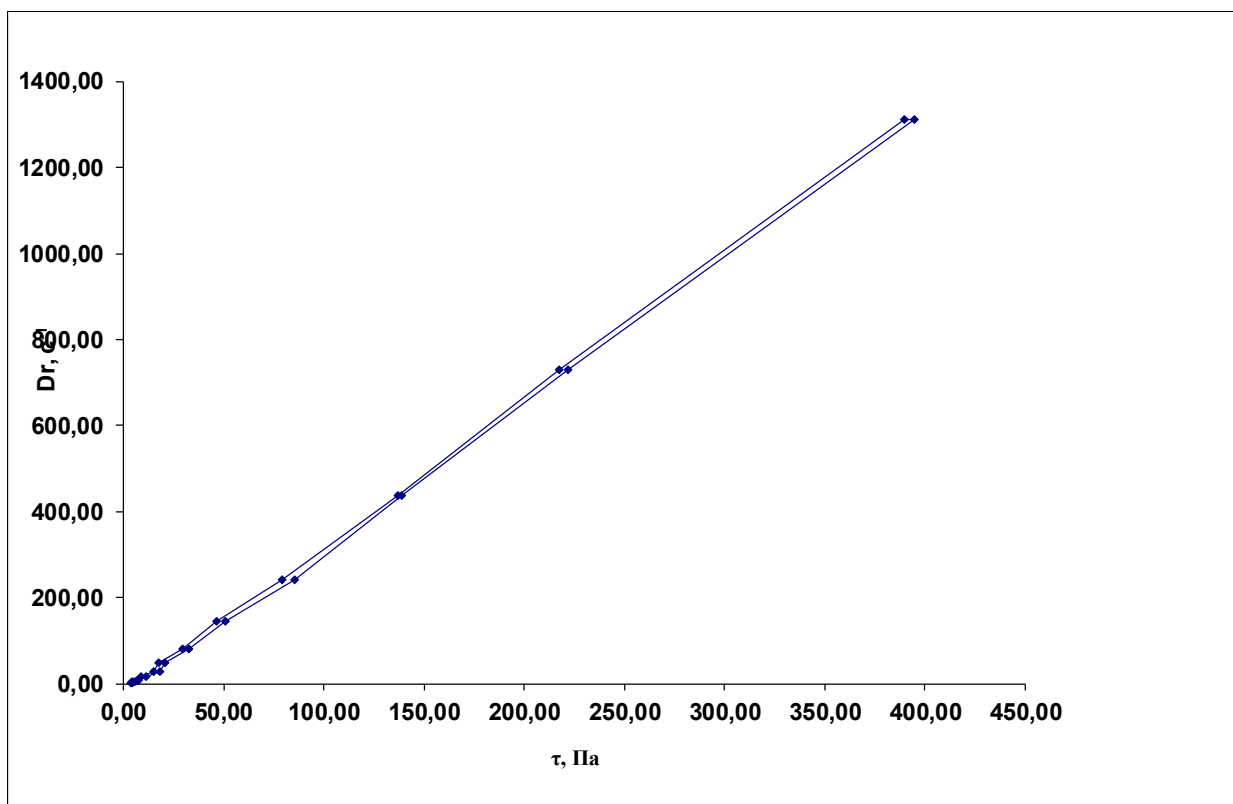


Рис. 4.2. Реограма течії супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі за температури 50°C

Домінування тиксотропних властивостей в супозиторній масі підтверджує і розраховане незначне значення «механічній стабільності» композиції, що становить 1,23.

Результати встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зрушення для вивчаємої супозиторної маси з клопідогрелем на гідрофільній основі за температури 50°C представлені в табл. 4.6.

Виявлені тиксотропні властивості супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі за температури 50°C вказують на його рівномірний розподіл в супозиторній композиції.

Таблиця 4.6

**Значення граничної напруги зрушення і ефективної в'язкості
супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі
за температури 50°C**

Гradient зсуву, Dc ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Dc ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	4,59	1,53	1312	389,75	0,30
5,4	5,74	1,06	729	217,55	0,30
9	7,46	0,83	437,4	137,19	0,31
16,2	11,48	0,71	243	79,21	0,33
27	18,37	0,68	145,8	46,49	0,32
48,6	20,66	0,43	81	29,27	0,36
81	32,72	0,40	48,6	17,22	0,35
145,8	51,09	0,35	27	14,92	0,55
243	85,53	0,35	16,2	8,61	0,53
437,4	138,91	0,32	9	6,89	0,77
729	222,14	0,30	5,4	4,02	0,74
1312	394,91	0,30	3	3,44	1,15

4.4 Термогравіметричне вивчення супозиторіїв з клопідогрелем

Як об'єкти термогравіметричних випробувань застосовували супозиторії ректальні з клопідогрелем 0,075 г, в рецептурі яких є 2% ПАР, АФІ (клопідогрель), а також допоміжні речовини цієї лікарської форми (твін-80, поліетиленоксидна основа).

Термогравіметричні дослідження здійснювали за допомогою дериватографу «Shimadzu DTG-60» (Японія), забезпеченому платино-платинородієвою термопарою та алюмінієвими тиглями для нагріву зразків масою 13,31-47,25 мг від 25 до 200°C зі швидкістю 10°C на хв. $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ використовували як еталонну субстанцію.

Графічна фіксація термогравіметричних даних здійснювалась у вигляді кривих ліній T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі відповідає температурній зміні, крива TGA – зміні маси зразка під час дослідження. Крива DTA показує інформацію про ендотермічні і екзотермічні максимуми, дає можливість диференціювати теплові ефекти і на підставі цього інтегративно оцінювати дериватограму [141, 142]. Отримані дані термічного аналізу субстанції клопідогрелю наведені на рис. 4.3.

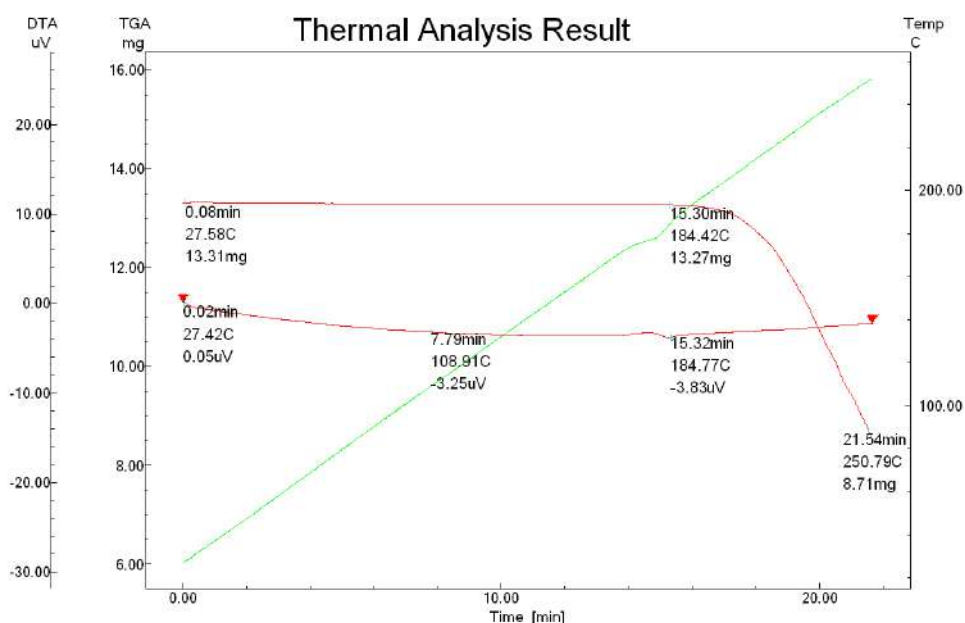


Рис. 4.3. Дериватограма клопідогрелю

Дані термічного аналізу компонентів супозиторного носія – поліетиленоксидної основи та твіну наведені на рис. 4.4-4.5 відповідно.

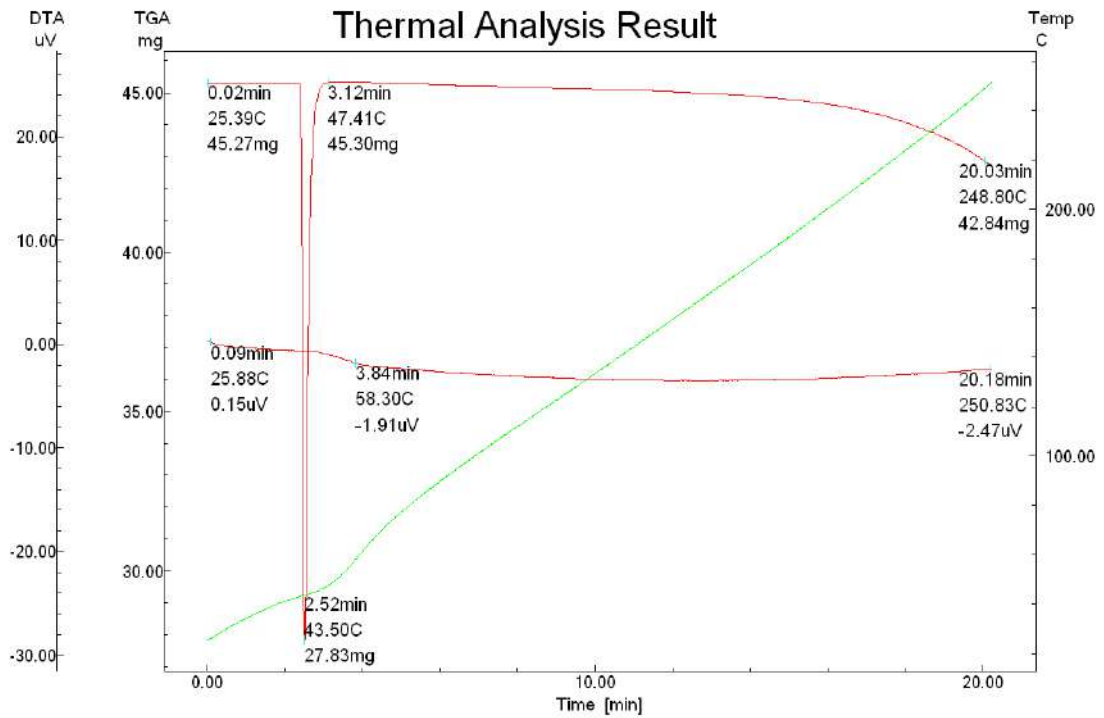


Рис. 4.4. Дериватограма поліетиленоксидної основи (суміш ПЭО 1500 і ПЭО 400 9:1)

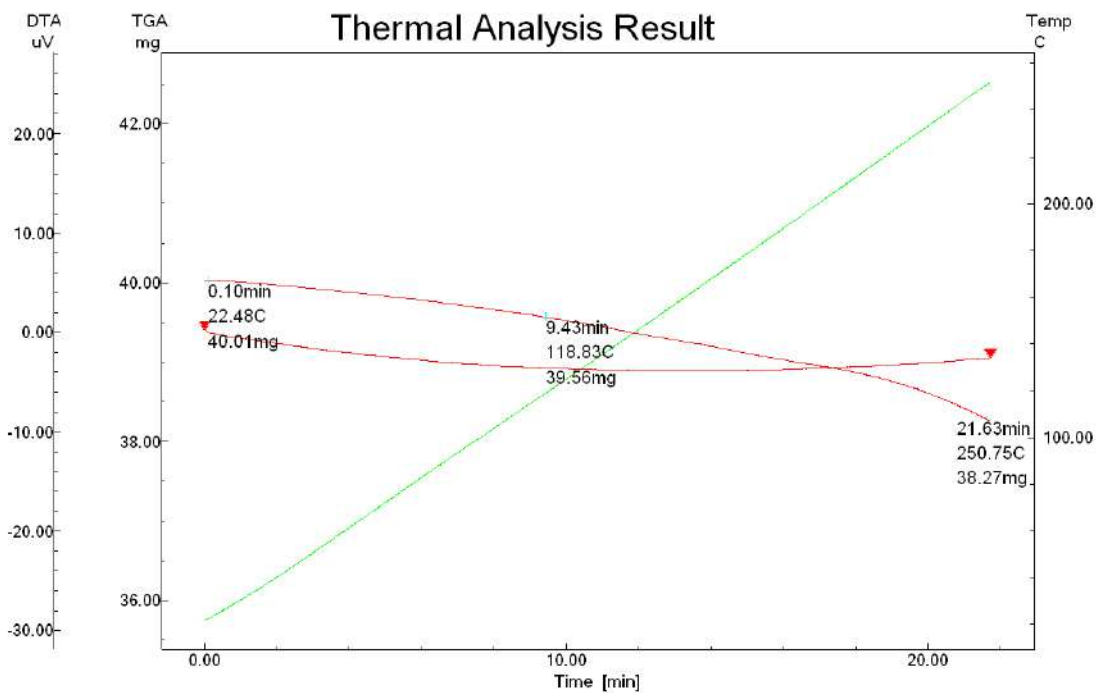


Рис. 4.5. Дериватограма твіну-80

У відповідності до результатів термогравіметричного аналізу поліетиленоксидної основи, що є сумішшю ПЕО 1500 і ПЕО 400 9:1, даний супозиторний носій є термолабільним з температурою плавлення $43,5^{\circ}\text{C}$, на що вказують характерні теплові ефекти. Поверхнево-активна речовина твін-80 проявляє термостабільність в діапазоні температур від 30 до 100°C (втрата маси від початку експерименту складає усього $4,35\%$). Клопідогрель є відносно термостійкою сполукою в діапазоні температур від $27,58$ до $184,42^{\circ}\text{C}$. Після перевищення цієї температури спостерігається значна втрата маси зразка (на $34,56\%$), що свідчить про деструкцію речовини.

На рис. 4.6 наведена дериватограма ректальних супозиторіїв з клопідогрелем $0,075$ г.

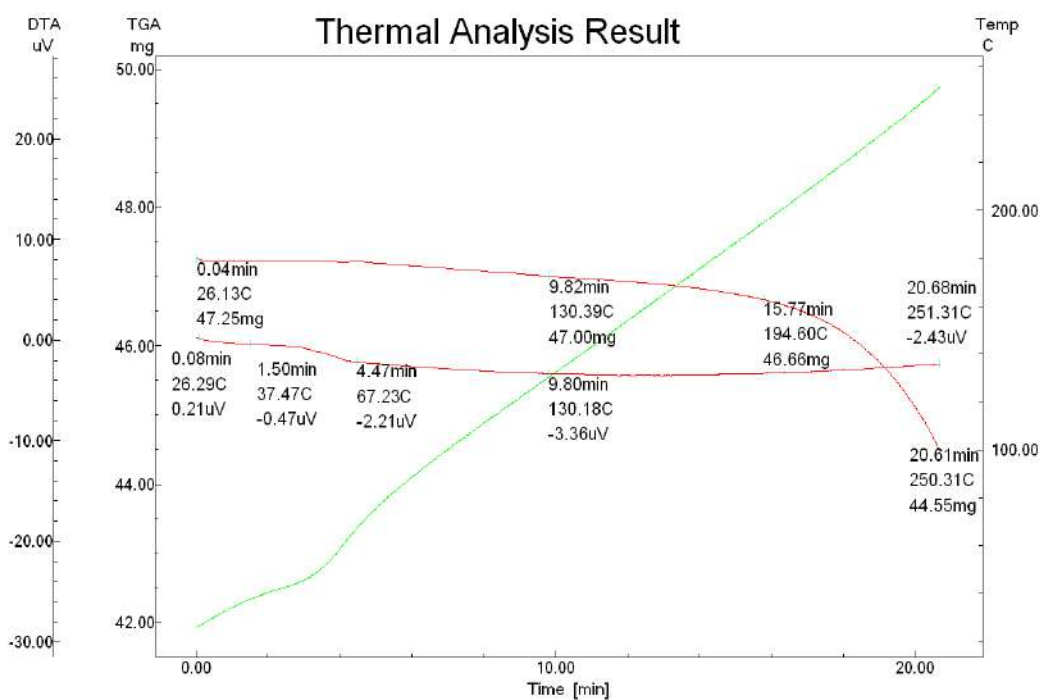


Рис. 4.6. Дериватограма ректальних супозиторіїв з клопідогрелем $0,075$ г

Відповідно до отриманих даних термогравіметричного аналізу виявлено, що повільна втрата маси досліджуваного зразка спостерігається від $0,53\%$ на п'ятій хвилині експерименту до $5,71\%$ на двадцятій хвилині за температури $250,31^{\circ}\text{C}$. Характерні теплові ефекти на другій хвилині експерименту вказують на процес плавлення лікарської форми за температури $37,47^{\circ}\text{C}$.

Оскільки теплові ефекти на дериватограмі супозиторіїв ректальних з клопідогрелем співпадають з такими ж ефектами складових інгредієнтів супозиторної основи-носія, можливо прогнозувати, що хімічна взаємодія між клопідогрелем і допоміжними речовинами аплікаційної лікарської форми відсутня.

4.5 Мікробіологічне дослідження супозиторіїв ректальних з клопідогрелем

Відсутність мікробної контамінації є одним з найважливіших показників безпеки і стабільності лікарських засобів упродовж тривалого часу. Під час фармацевтичної розробки препаратів нестерильних для зовнішнього застосування при недостатньому рівні мікробіологічної чистоти для її оптимізації необхідно використовувати відповідні допоміжні речовини, зокрема консерванти [143, 144].

Проте, оскільки введення антисептичних речовин необхідно тільки при необхідності, на початку досліджень слід вивчати мікробну чистоту фармакотерапевтичного засобу, що не містить допоміжні речовини з антимікробною дією.

Мікробіологічну чистоту супозиторіїв ректальних з клопідогрелем визначали за ДФУ 1 (п. 2.6.12; 2.6.13) відповідно до категорії № 3 лікарських нестерильних засобів за мікробіологічною чистотою.

Реалізацію цього завдання здійснювали на трьох експериментальних партіях розробленої лікарської форми на кафедрі мікробіології, вірусології і імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – доцент, д.мед.н. Камишний О. М.) під керівництвом доцента кафедри, к.мед.н. Количевої Н. Л.

Для контролю мікробної контамінації використовували зразки лікарських форм, розфасовані в воцані капсули, які зберігали в холодильнику (2-8°C)

впродовж 10 діб (граничний термін зберігання для екстемпоральних препаратів відповідно до ДФУ).

Результати досліджень представлені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Результати визначення мікробіологічної чистоти дослідних серій
супозиторіїв ректальних з клопідогрелем**

Номер серії	Вимоги ДФУ 1	Результат
170918	в 1 г препарату допускається наявність життєздатних аеробних мікроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів; в 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>	бактерій – 10; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні
170918	«те саме»	бактерій – 15; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні
170918	«»	бактерій – 10; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні

Виявлено, що мікробіологічна чистота ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі відповідає вимогам, які пред'являються ДФУ 1 до категорії № 3 (готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення). На підставі отриманих результатів можливо вважати зайвим використання консервантів у складі лікарської форми.

4.6 Розробка технології виробництва супозиторіїв з клопідогрелем

Відомо, що істотний вплив на якість м'яких лікарських форм для ректального застосування, його терапевтичну цінність і споживчі властивості чинить технологія виготовлення препарату [145, 146].

Попередні комплексні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні та мікробіологічні дослідження дозволили запропонувати раціональну технологію виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем в екстемпоральних умовах.

Для цього відповідно «Вимогам до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (Методичні рекомендації, МЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене і перероблене) і ДФУ 1.2, 5.N.1.1. в аптеці забезпечуються вимоги належної аптечної практики (GPP) як для виробничих приміщень, так і для персоналу, обладнання і контролю якості нестерильних лікарських засобів.

До рецептури виготовлюваних ректальних супозиторіїв входять клопідогрель, ПАР та поліетиленоксидна основа у наступних співвідношеннях:

Клопідогрель	– 0,075 г
Твін-80	– 0,03 – 0,05 г
Поліетиленоксидна основа	– решта до отримання супозиторію
(суміш поліетиленоксидів з середньою вагою 1,5 – 2,5 г	
молекулярною масою 1500 і 400	
у співвідношенні 9:1)сло какао	

Для виготовлення 10 ректальних супозиторіїв у виробничому приміщенні для виготовлення нестерильних лікарських засобів аптеки у фарфорову чашку відважують 15-25 г поліетиленоксидної основи (суміші поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) та 0,3-0,5 г твіну-80, поміщають чашку на водяну баню та розплавляють основу за температури 70-75°C при повільному перемішуванні вмісту чашки. Компоненти основи-носія змішують до утворення однорідного розчину.

Далі у фарфорову ступку відважують 0,75 г клопідогрелю, ретельно подрібнюють речовину з рівною кількістю спирту етилового, змішують її з частиною розплавленої основи, а потім отриману суміш додають до всієї розплавленої основи та ретельно перемішують до однорідності. Виготовлену супозиторну масу виливають у попередньо охолоджені спеціальні металеві форми. Чарунки форм перед початком виливання супозиторної маси протирають марлевым тампоном, просоченим вазеліновою оливою. Наповнену форму поміщають у морозильну камеру холодильника на 10-30 хв для застигання.

Після застигання готові супозиторії витягують із чарунок металеві форми та запечатують у контурну упаковку з полімерних матеріалів, комбінованих матеріалів з алюмінієвою фольгою, воцані капсули та інші пакувальні матеріали, дозволені для медичного застосування. Запаковані супозиторії зберігають у холодильнику (2-8°C). Термін зберігання 10 діб.

Виготовлені супозиторії ректальні з клопідогрелем піддаються внутрішньоаптечному контролю якості у відповідності до вимог ДФУ І та методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (МОЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене і перероблене, затверджені наказом МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р.).

Технологічний процес промислового виробництва ректальних супозиторіїв з клопідогрелем включає в себе наступні стадії:

ДР 1 Підготовка виробництва

ДР 2 Підготовка сировини

ДР 2.1 Подрібнення клопідогрелю

ДР 2.2 Просіювання

ДР 2.3 Відважування сировини

ТП 3 Приготування супозиторної маси

ТП 3.1 Приготування супозиторної основи

ТП 3.2 Введення клопідогрелю до супозиторної основи

ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси

ТП 4 Формування супозиторіїв з клопідогрелем

ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в блістерну контурну упаковку

ТП 4.2 Формування супозиторіїв

ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки

ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з
клопідогрелем

ПМВ 5.1 Укладання блістерів у пачки

ПМВ 5.2 Пакування та маркування готової продукції

Блок-схема технологічного процесу наведена на рис. 4.7.

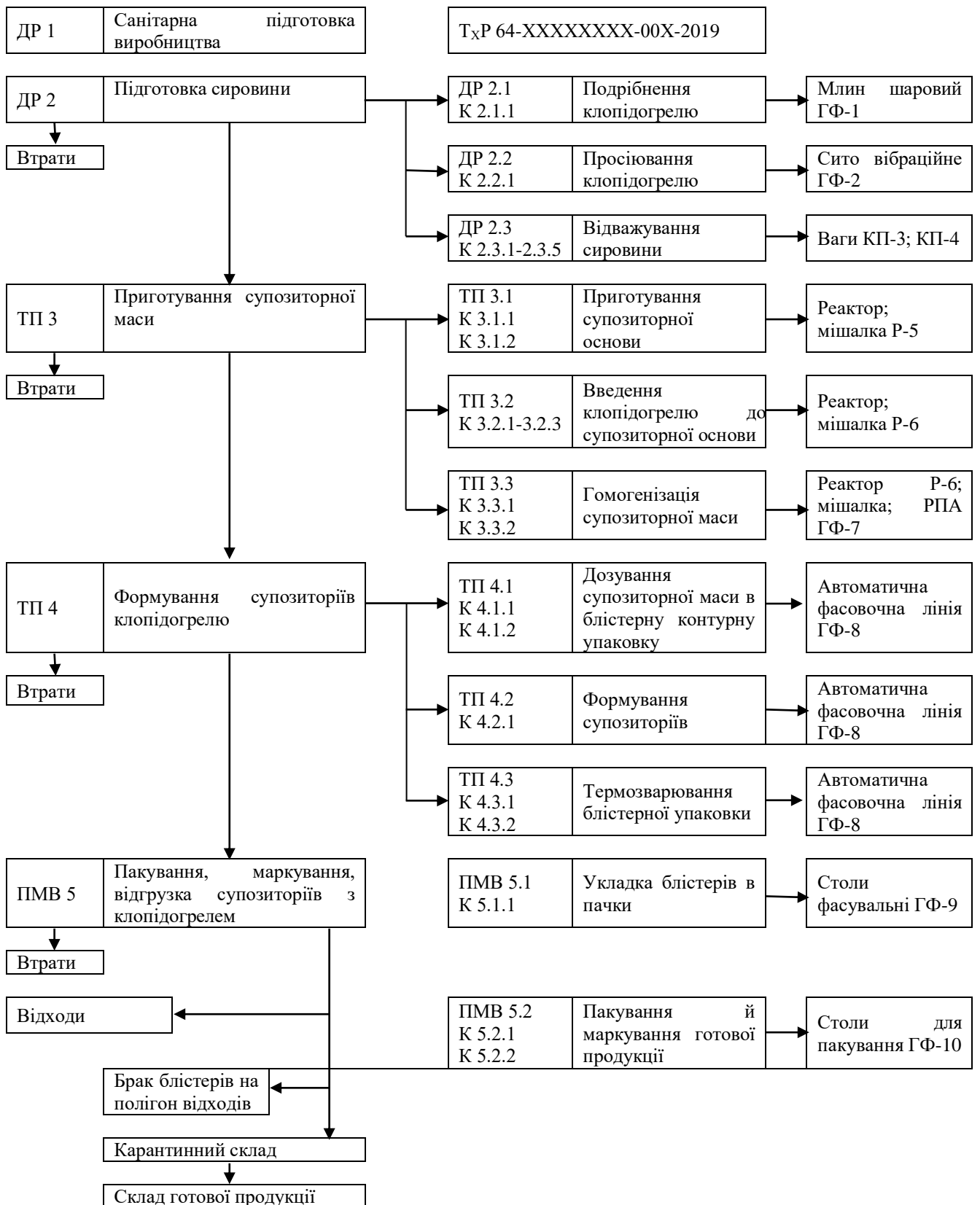


Рис. 4.7. Блок-схема технологічного процесу виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем на гідрофільній основі

ДР 1 Підготовка виробництва

Санітарну підготовку виробництва здійснюють відповідно до СТП XXXXXXXXX-01-19.

ДР 2. Підготовка сировини

ДР 2.1 Подрібнення клопідогрелю

Подрібнення клопідогрелю проводять у млині шаровому ГФ-1 (К 2.1.1).

ДР 2.2 Просіювання

Подрібнений клопідогрель з операції ДР 2.1 переносять на сито вібраційне ГФ-2 0,5 мм і просіюють (К 2.2.1).

ДР 2.3 Відважування сировини

На терезах КП-3 в індивідуальні проміжні промарковані ємності відважують рецептурні кількості поліетиленоксиду з молекулярною масою 1500 (К 2.3.1), поліетиленоксиду з молекулярною масою 400 (К 2.3.2) і твіну-80 (К 2.3.3). На терезах КП-4 в індивідуальну проміжну промарковану ємність відважують рецептурну кількість подрібненого і просіяного клопідогрелю з операції ДР-2.2 (К 2.3.4).

Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і вручну або за допомогою візків переміщують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

ТП 3 Приготування супозиторної маси

ТП 3.1 Приготування супозиторної основи

Приготування супозиторної основи проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі) Р-5, забезпеченою тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв) з обігрівом.

У реактор-змішувач Р-5 з проміжних ємностей послідовно вносять відважені кількості поліетиленоксиду з молекулярною масою 400, поліетиленоксиду з молекулярною масою 1500 і твіну-80, включають обігрів та розплавляють їх при температурі 70-75°C (К 3.1.1) при постійному перемішуванні до утворення розчину з однорідною консистенцією (К 3.1.2).

ТП 3.2 Введення клопідогрелю в супозиторну основу

Введення клопідогрелю в супозиторну основу проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі) Р-6, забезпеченим тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв) та обігрівом.

У нагрітій до 70-75°C (К 3.2.1) реактор-змішувач Р-6 з реактора-змішувача Р-5 вносять 2-3-кратну по відношенню до маси клопідогрелю кількість розплавленої суміші поліетиленоксидної основи і твіну-80 (К 3.2.2). Потім в реактор-змішувач з проміжної ємності вносять відважену кількість подрібненого клопідогрелю і ретельно перемішують. Після утворення гомогенної системи (К 3.2.3) в реактор-змішувач Р-6 частинами при постійному перемішуванні вносять розплавлену основу з реактора-змішувача Р-5.

ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси

Вміст реактора-змішувача Р-6 з операції ТП 3.2 ретельно гомогенізують за допомогою роторно-пульсаційного апарату РПА ГФ-7 до отримання однорідної системи (К 3.3.1).

Після завершення процесу хімік ВКЯ відбирає зразок напівфабрикату для контролю його однорідності та кількісного вмісту в ньому клопідогрелю (К 3.3.2).

У разі встановлення неоднорідності вмісту реактора його піддають додатковій гомогенізації.

ТП 4 Формування супозиторіїв з клопідогрелем

ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в блістерну контурну упаковку

Операцію починають після отримання висновку ВКЯ при відповідній однорідності та кількісного вмісту клопідогрелю у вмісті реактора-змішувача Р-6 вимогам МКЯ.

Готову гомогенну супозиторну масу з ТП 3.3 перекачують в автоматичну лінію розливу супозиторіїв ГФ-8. Формування супозиторіїв здійснюють шляхом дозування супозиторної маси з температурою 55±1°C (К 4.1.1) в термозварювальні контурні осередки з плівки полімерної. У процесі роботи періодично проводять контроль маси наповнення осередків (К 4.1.2). При

невідповідності фактичної маси вмісту осередків вимогам МКЯ проводять регулювання дозуючого пристрою.

ТП 4.2 Формування супозиторіїв

Після дозування супозиторної маси полімерна стрічка передається на ділянку поступового охолодження для забезпечення рівномірного застигання супозиторної маси (К 4.2.1).

ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки

Після охолодження верхня частина осередків герметично заварюється термічним методом. В процесі операції контролер проводить візуальний контроль якості зварювання (К 4.3.1).

Потім стрічка з контурними осередками після охолодження нарізається на окремі ділянки по 5 штук і автоматично передається на наступну стадію (К 4.3.2).

Відбраковані ділянки блістерної стрічки утилізують.

ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з клопідогрелем

ПМВ 5.1 Укладання блістерів у пачки

Упаковка блістерів по 2 штуки в пачки з картону для споживчої тари підгрупи хром-ерзац або картону для споживчої тари здійснюють вручну на столах для фасування ГФ-9. Разом з супозиторними блістерами у пачки вкладають інструкції по медичному застосуванню. Пачки обклеюють етикеткою-бандероллю з паперу етикеткового. На пачки ставлять штамп із зазначенням номеру серії й терміну придатності. Оформлені пачки вручну передають для їх укладання в ящики.

В процесі операції контролер проводить візуальний контроль кількості блістерів у пачках і наявність штамп (К 5.1.1).

ПМВ 5.2 Упаковка та маркування готової продукції

Упаковку продукції в транспортну тару здійснюють на столі пакувальному ГФ-10. Пачки з супозиторних блістерів укладають в коробки

картонні. У кожному коробку поміщають пакувальний лист, де вказують кількість пачок і номер укладальника.

В процесі операції контролер проводить візуальну перевірку тексту маркування на етикетці групової упаковки (К 5.2.1).

На етикетці та етикетці групової тари вказують «Україна», найменування виробника, його товарний знак і адресу, назву препарату латинською та українською мовами, склад препарату, масу препарату в грамах, умови зберігання, «Зберігати в недоступному для дітей місці», реєстраційний номер, номер серії, термін зберігання, штриховий код.

Картонні коробки обклеюють стрічкою клейовою та наклеюють етикетку із зазначенням препарату.

Після закінчення операції контролер ВКЯ (відділу контролю якості) відбирає зразки готової продукції на аналіз у відповідності вимогам МКЯ.

Запаковані коробки за серіями із допомогою візків вантажних ТР-11 відвозять на карантинний склад. Після аналізу та укладення ВКЯ про відповідність препарату вимогам МКЯ готову продукцію за допомогою візків вантажних ТР-21 за серіями перевозять на склад готової продукції (К 5.2.2).

По завершенню всіх стадій процесу проводять чистку обладнання та технологічної тари, прибирання й дезобробку приміщень.

Показники технологічного процесу відображають в протоколах виготовлення серії. Після видачі ВКЯ позитивного результату аналізу готової продукції формується досьє на серію препарату і включає: зареєстрований сертифікат якості препарату, аналітичні паспорти на використану сировину, матеріали, всі етикетки, використані в ході технологічного процесу (про підготовку приміщень, обладнання та інше), протоколи виготовлення серії (протокол санітарної підготовки виробництва, протоколи виробництва серії, протокол упаковки серії). Досьє на серію препарату разом з арбітражними архівними пробами зберігаються у ВКЯ.

Основні параметри технологічного процесу виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г у блістерній контурній упаковці наведено в табл. 4.8-4.11.

В табл. 4.8 наведено параметри технологічного процесу стадій допоміжних робіт виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Таблиця 4.8

**Контрольні параметри технологічного процесу стадій допоміжних робіт
виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г
у контурних чарункових упаковках**

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ДР 1 Підготовка виробництва	Відповідно до ТхР 64-XXXXXXXX-00X-2019	
ДР 2 Підготовка сировини		
ДР 2.1 Подрібнення клопідогрелю		
К 2.1.1	Млин шаровий ГФ-1 Час подрібнення	Фізичний Годинник
ВР 2.2 Просіювання		
К 2.2.1	Сито вібраційне ГФ-2 Ступінь дисперсності клопідогрелю	Фізичний Сито лабораторне
ДР 2.3 Відважування сировини		
К 2.3.1	Поліетиленоксид 1500 Маса	Фізичний Ваги КІІ-3
К 2.3.2	Поліетиленоксид 400 Маса	Фізичний Ваги КІІ-3

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
К 2.3.3	Твін 80 Маса	Фізичний Ваги КП-3
К 2.3.4	Клопідогрелем Маса	Фізичний Ваги КП-4

В табл. 4.9 наведено параметри технологічного процесу стадій приготування супозиторної маси виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Таблиця 4.9

Контрольні параметри технологічного процесу стадії ТП 3 «Приготування супозиторної маси» виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г у контурних чарункових упаковках

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ТП 3.1 Приготування супозиторної основи		
К 3.1.1	Реактор Р-5 Температура вмісту реактору	Фізичний Термометр КП 5.1
К 3.1.2	Реактор Р-5 Однорідність основи	Візуальний
ТП 3.2 Введення клопідогрелю в супозиторну основу		
К 3.2.1	Реактор Р-6 Температура вмісту	Фізичний Термометр КП 6.1

Продовж. табл. 4.9

1	2	3
К 3.2.2	Основа супозиторна Об'єм	Фізичний Мірний посуд реактора Р-6
К 3.2.3	Реактор Р-6 Однорідність вмісту	Візуальний
ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси		
К 3.3.1	Реактор Р-6 Однорідність супозиторної маси	Візуальний
К 3.3.2	Маса супозиторна Однорідність супозиторної маси Кількісний склад лопідогрелю	Візуальний Проект МКЯ

В табл. 4.10 наведено параметри технологічного процесу стадій формування супозиторіїв з клопідогрелем виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Таблиця 4.10

Контрольні параметри технологічного процесу стадії ТП 4 «Формування супозиторіїв з клопідогрелем» виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г у контурних чарункових упаковках

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в чарункову контурну упаковку		

Продовж. табл. 4.10

1	2	3
К 4.1.1	Автоматична лінія розливу супозиторіїв ГФ-8 Температура супозиторної маси	Фізичний Термометр КП 8.1
	супозиторіїв ГФ-8 Температура супозиторної маси	
К 4.1.2	Супозиторна маса Маса вмісту чарункових комірок	Фізичний Ваги КП-22
ТП 4.2 Формування супозиторіїв		
К 4.2.1	Автоматична лінія розливу супозиторіїв ГФ-8 Температура камери охолодження	Фізичний Термометр КП 8.2
ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки		
К 4.3.1	Контурна чарункова упаковка Якість зварки	Візуально
К 4.3.2	Контурна чарункова упаковка Кількість супозиторіїв	Візуально

В табл. 4.11 наведено параметри технологічного процесу стадій пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з клопідогрелем виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Таблиця 4.11

Контрольні параметри технологічного процесу стадії ПМВ 5 «Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з клопідогрелем» виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г у контурних чарункових упаковках

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
ПМВ 5.1 Пакування та маркування споживчої тари		
К 5.1.1	Пачки картонні Кількість блістерів Контроль маркування	Візуально
ПМВ 5.2 Пакування та маркування готової продукції		
К 5.2.1	Транспортна упаковка Контроль маркування	Візуально
К 5.2.2	Препарат «Супозиторії ректальні з клопідогрелем 0,075 г в контурній чарунковій упаковці»	Проект МКЯ на препарат
	Опис	
	Розпадання	
	Мікробіологічна чистота	
	Кількісне визначення складу клопідогрелю	

Запропонована технологія виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г у блістерній контурній упаковці забезпечує надання препарату високих фармакотехнологічних й біофармацевтичних властивостей.

4.7 Дослідження стабільності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем

Вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі проводили шляхом зберігання 3-х експериментальних серій засобу, упакованого в капсули парафіновані по 10 штук в коробки картонні в умовах холодильника (2-8°C).

Під час зберігання проводили контроль основних параметрів якості супозиторіїв ректальних, що регламентуються вимогами ДФУ (опис, розпадання, кількісний вміст клопідогрелю в лікарській формі, мікробіологічна чистота).

Результати досліджень стабільності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем для експериментальної серії 10.09.18 наведено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Результати аналізу ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі в процесі зберігання (серія 10.09.18)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	Опис	Розпадання	Кількісний вміст клопідогрелю, мг $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	Мікробіологічна чистота
1	2	3	4	5
Вимоги ДФУ 1	супозиторії кремового кольору з сіруватим відтінком, однорідні в розрізі з наявністю повітряного стер-	супозиторії повинні розпадатися за 60 хв	70-83	в 1 г препарату допускається наявність життєздатих аеробних мікроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів;

1	2	3	4	5
	жня, що мають однакову форму і твердість, забезпечують зручність застосування			в 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	71±1,7	бактерій – 20; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	відповідає	відповідає	71±1,3	бактерій – 25; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	71±2,1	бактерій – 25; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Продовж. табл. 4.12

1	2	3	4	5
1 рік	відповідає	відпо- відає	69±2,1	бактерій – 50; гриби – відсутні; бактерії роду Escherichia coli, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus в 1 г відсутні

Результати досліджень стабільності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем для експериментальної серії 11.09.18 наведено в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Результати аналізу ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі в процесі зберігання серія (11.09.18)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	Опис	Розпа- дання	Кількіс- ний вміст клопідо- грелю, мг $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	Мікробіологічна чистота
1	2	3	4	5
Вимоги ДФУ 1	супозиторії кремового кольору з сіруватим відтінком, однорідні в розрізі з наявністю повітряного стер-	супози- торії повинні розпада- тися за 60 хв	70-83	в 1 г препарату допускається наявність життєздатих аеробних мікроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів;

1	2	3	4	5
	жня, що мають однакову форму і твердість, забезпечують зручність застосування			в 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	77±2,7	бактерій – 15; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	відповідає	відповідає	77±1,7	бактерій – 15; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	75±2,1	бактерій – 20; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Продовж. табл. 4.13

1	2	3	4	5
1 рік	відповідає	відпо- відає	$73 \pm 2,7$	бактерій – 70; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Результати досліджень стабільності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем для експериментальної серії 12.09.18 наведено в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Результати аналізу ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі в процесі зберігання серія (12.09.18)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	Опис	Розпа- дання	Кількіс- ний вміст клопідо- грелю, мг $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	Мікробіологічна чистота
1	2	3	4	5
Вимоги ДФУ 1	супозиторії кремового кольору з сіруватим відтінком, однорідні в розрізі з наявністю повітряного стер-	супози- торії повинні розпада- тися за 60 хв	70-83	в 1 г препарату допускається наявність життєздатих аеробних мікроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів;

1	2	3	4	5
	жня, що мають однакову форму і твердість, забезпечують зручність застосування			в 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	74±1,7	бактерій – 15; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяця	відповідає	відповідає	74±2,1	бактерій – 20; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	72±3,3	бактерій – 50; гриби – відсутні; бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,

Продовж. табл. 4.14

1	2	3	4	5
				Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
1 рік	відповідає	відпо- відає	70±1,7	бактерій – 70; гриби – відсутні; бактерії роду Escherichia coli, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus в 1 г відсутні

Як свідчать отримані дані, основні показники якості ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на поліетиленоксидній основі в процесі 1 року експериментального зберігання (дослідження тривають) залишаються стабільними.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г на гідрофільній основі, що має задовільні фармакотехнологічні і структурно-механічні властивості та інтенсивне вивільнення АФІ із лікарської форми.

2. Виявлено, що максимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв забезпечує композиція поліетиленоксидної основи і твіну 80.

3. Виявлено, що введення до складу основи-носія твіну 80 в концентрації 2% надає ректальним супозиторіям клопідогрелю оптимальні біофармацевтичні властивості.

4. Структурно-механічні властивості запропонованої ректальної лікарської форми клопідогрелю характеризують її як систему здатну до відновлювання, що пов'язане з домінуванням в її структурі тиксотропних зв'язків. Встановлено, що проведення процесів гомогенізації, змішування, розлива у форми під час виготовлення супозиторіїв з клопідогрелем при температурному режимі до 80°C забезпечує рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин у супозиторній масі та у готовій лікарській формі.

5. Доведено, що інгредієнти ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв на гідрофільній поліетиленоксидній основі з вмістом 2% твіну-80 не взаємодіють між собою і, таким чином, вона є механічною сумішшю АФІ і допоміжних речовин. Встановлено, що застосування в технологічному процесі виготовлення розробленої лікарської форми температур, що загально прийняти у супозиторному виробництві (не більше 90°C) не викликають деструкцію компонентів м'якого фармакотерапевтичного засобу клопідогрелю.

6. Досліджено мікробіологічні характеристики ректальних супозиторіїв з клопідогрелем. Виявлено, що немає необхідності введення до їх складу допоміжних речовин-консервантів, оскільки рівень мікробної контамінації розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ 1 до лікарських засобів для ректального введення.

7. З урахуванням технологічних і фізико-хімічних характеристик інгредієнтів, а також особливостей виготовлення ректальних м'яких лікарських форм запропонована технологічна схема виробництва препарату «Супозиторії ректальні з клопідогрелем 0,075 г в контурних чарункових упаковках» в промислових умовах і розроблений науково обґрунтований опис технологічного процесу їх виробництва. Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення супозиторіїв. Також розроблена зручна технологія екстемпорального виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем в умовах аптек.

8. Доведено експериментально, що при експериментальному зберіганні супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г в умовах холодильнику (2-8°C)

основні параметри якості лікарської форми практично не зазнають змін на протязі 1 року зберігання (дослідження тривають).

За матеріалами розділу опубліковано роботи:

1. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74-78.

2. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 185- 189.

3. Редькіна Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с клопидогрелем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 281-285.

4. Редькіна Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования суппозиторий с клопидогрелем. *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 6. С. 779-785.

5. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю. *XXI Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017. С. 235.*

6. Редькіна Е. А., Гладишева С. А. О влиянии концентрации поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 трав., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 168.*

7. Редькіна Е. А., Гладишева С. А., Бурлака Б. С. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозиторий. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти*

створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14-15 листоп. 2017 р. Х., 2017. С. 241-242.

8. Редькина Е. А., Гладишева С. А. Изучение влияния температурного режима изготовления суппозиториев с клопидогрелем на стабильность ингредиентов лекарственной формы. *Сучасні методи корекції вузрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : збірник наукових праць Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології, 19 жовт. 2018 р. Х., 2018. С. 110-111.

9. Редькина Е. А., Гладышев В. В. Изучение реологических характеристик ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць VII Міжнародної наук.-практ. дистанційної конференції, вип. 5. Х., 2018. С. 329-331.

10. Редькина Е. А., Гладышев В. В., Кечин І. Л. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2018. Вип. 27 з проблеми «Фармація», № 355-2018. 4 с.

РОЗДІЛ 5
ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ
АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ РЕКТАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З
КЛОПІДОГРЕЛЕМ

Необхідним елементом оцінки безпеки в системі державної реєстрації потенційного лікарського засобу є система доклінічного вивчення їх нешкідливості і специфічної активності. Комплекс цих досліджень проводиться по рекомендованим Державним Експертним Центром МОЗ України моделям і методикам як в дослідженнях *in vitro* так і *in vivo*. Отримані результати дозволяють провести оцінку міри токсичності розроблених лікарських засобів, обґрунтувати спосіб застосування, дозування і кратність застосування препарату. Також доклінічні дослідження дозволяють прогнозувати вірогідність виникнення побічних ефектів від призначення фармакотерапевтичних засобів з розробкою шляхів їх усунення або мінімізації [147, 148].

Фармакологічні дослідження біологічної нешкідливості і специфічної активності супозиторіїв для ректального застосування с клопідогрелем 0,075 г проведені на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (зав. центру – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) під керівництвом д.мед.н., доцента Кечина І. Л.

Об'єм доклінічних досліджень визначений згідно з вимогами наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів».

5.1 Обговорення результатів вивчення нешкідливості клопідогрелю в субстанції та ректальній лікарській формі

Вивчення нешкідливості м'яких лікарських форм клопідогрелю виконували на білих нелінійних щурах різних статей, що були отримані з

розплідника лабораторних тварин «Албіз» (м. Київ). Маса щурів складала 150-210 г, вік – 3,5-5 місяці.

Тривалість акліматизаційного періоду (карантину) для лабораторних тварин становила 14 днів. На всьому його протязі здійснювали щоденний огляд поведінки і стану кожної тварини. Також тварин двічі в день спостерігали на предмет захворюваності і смертності. На початку досліджень тварин за допомогою методу рандомізації розподіляли на групи в залежності від цілей експерименту. Якщо за період карантину виявлялась невідповідність тварин критеріям досліджувань, їх виключали з експерименту. Клітки з тваринами (400 x 320 x 160 мм) по 6 голів в кожному розміщувалися по окремим приміщенням, в яких підтримували наступні вимоги : температура повітря – 19-25°C, відносна вологість – 50-70%, світло – 12 год, темрява – 12 год. Щодня проводили реєстрацію вологості повітря і температури. Режим провітрювання забезпечував порядку 15 об'ємів за год. Раціон харчування лабораторних тварин складався з хліба, корнеплодів (моркви, буряка) та фуражного зерна.

Дослідження проводилися згідно порядку проведення доклінічного вивчення і експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби» (123/96-ВР), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (3447-15), постанови «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженою наказом МОЗ України від 16.02.2009. № 95 (v0095282-09). Вивчення гострої токсичності субстанції клопідогрель і її ректальної лікарської форми проводили згідно рекомендаціям OECD 401 «Acute Oral Toxicity», 1987, OECD 423. «Acute Toxic Class Method», 2001, що дозволяють оцінити токсичність АФІ і готового лікарського засобу згідно класифікації GHS (OECD (1998)).

Експерименти виконувалися з дотриманням принципів гуманності, викладених в директиві Європейської Спільноти (86/009/ЄС) і згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин». Ці положення декларовані в Хельсінкській декларації про звернення лікарських речовин і викладені Управлінням по санітарному нагляду за якістю продуктів і

медикаментів Міністерством охорони здоров'я, освіти і соціального забезпечення США в 1979 р. в керівництві по «належній лабораторній практиці» (GLP).

Для планування досліджень і статистичну обробку результатів експериментів використовували параметричні і непараметричні методи. Отримані величини наведені як середні арифметичні значення з додаванням стандартної помилки середнього значення. У випадку нормального розподілу малих вибірок для розрахунків статистичних відмінностей використовували t-критерій Стьюдента. У разі асиметричного розподілу варіант в статистичному ряду застосовували U критерій Вілкоксона [149].

5.1.1 Дослідження гострої токсичності клопідогрелю. Встановлення параметрів гострої токсичності клопідогрелю проводили з використанням експрес-методу Б. В. Прозоровського із співавт. [150].

Згідно з вимогами до вивчення токсичності і безпеки діючих речовин токсикологічна характеристика субстанції клопідогрель включає відомості про параметри токсикометрії при різних шляхах надходження в організм з оцінкою загальнотоксичних, специфічних і віддалених ефектів [151].

Перед початком дослідження тварини випадковим чином були розподілені по групах по 4 особини. Ефективна доза ($LD_{50}=ED_{50}$), а також розмах коливань її середньої помилки визначали табличним методом.

Субстанцію клопідогрелю вводили тваринам одноразово в еквівалентному об'ємі 1-2 мл внутрішньоочеревно, внутрішньошлунково і ректально у вигляді масляної емульсії. Перед введенням тварини впродовж 12 год отримували тільки воду у вільному доступі, далі їх зважували і на підставі даних маси тіла розраховували дозу, потім вводили досліджувану субстанцію клопідогрелю.

Аналогічно наведеній вище методиці Прозоровського В. Б. визначали у щурів при разовому внутрішньошлунковому введенні субстанції клопідогрелю за допомогою шприцевого зонду з оплавкою на пластиковому кінці ED_{50} . На першому етапі досліджень при визначенні гострої токсичності субстанції

клопідогрелю при внутрішньоочеревинному введенні 8 тваринам встановлена орієнтовна токсична доза $DE_{100}=4000$ міліграм/кг. Далі внутрішньошлунково вводили емульсію клопідогрелю (маслинова олія) в дозах 2500 мг/кг; 3160 мг/кг; 3980 і 5010 мг/кг [150]. Потім, згідно таблиці Б. В. Прозоровського, внутрішньошлунково вводили 4 послідовних дози емульсії з числа приведених в першому рядку таблиці: 2500 мг/кг; тварин 3160 міліграм/кг; 3980 і 5010 мг/кг Після разового введення в 1-ій групі загибелі не відзначалося; у 2-ій групі загинула 1 особина, в 3-ій і 4-ій дослідних групах було зафіксовано загибель 2 тварин у кожній групі.

Розрахунки послідовність реакцій у відповідності до таблиці Прозоровського Б. В. та їх аналіз дозволив отримати величину LD_{50} , яка дорівнює 3250 міліграм/кг (2800-3800) мг/кг, що відповідає класу 3 класу «речовина помірно токсична».

Для визначення емпіричної мінімальної летальної дози внутрішньочеревно вводили масляну емульсію клопідогрелю в дозах 1500, 2000, 2500, 3000 міліграм/кг Встановлено, що доза 2500 мг/кг викликала загибель тварини. Далі, згідно таблиці Б. В. Прозоровського, вводили 4 послідовних дози з числа приведених в першому рядку таблиці: 2000 мг/кг; 2500 мг/кг; 3160 і 3980 мг/кг [150]. Після разового введення в 1-ій серії тварин загибелі не відзначалося; у 2-ій серії загинула 1 особина, в 3-ій загинули 2 особини і в 4-ій летальний ефект зареєстрований у 1 тварини.

Таким чином, послідовність реакцій, згідно таблиці Б. В. Прозоровського, складала 0121. Ця послідовність знаходиться в 1-му рядку таблиці. На перетині цього рядка з колонкою, відповідною першою з випробуваних доз, а саме — 2000 мг/кг, отримали шукану дозу (у нашому випадку це $ED_{50}=LD_{50}$), яка дорівнювала 2900 мг/кг (2100-4000) мг/кг ($p < 0,05$).

На підставі результатів проведених досліджень встановлена ступінь безпеки субстанції клопідогрелю, а саме, LD_{50} при внутрішньоочеревинному введенні дорівнює 2900 мг/кг, що відповідає 3 класу токсичності (151-5000

мг/кг); при внутрішньошлунковому введенні $LD_{50}=3250$ мг/кг, що відповідає також 3 класу токсичності (151-5000 мг/кг) [151].

Таблиця 5.1

Динаміка маси тіла щурів після щоденного внутрішньо шлункового введення субстанції клопідогрелю

Групи тварин	Початковий стан, г ($M \pm m$)	7-а доба, г ($M \pm m$)	14-а доба, г ($M \pm m$)
Супозиторна маса клопідогрелю ректально в терапевтичній дозі 25 мг/кг	212,4 \pm 12,7	218,8 \pm 11,8	221,0 \pm 10,8*

Примітка. * – $p < 0,05$ при зіставленні з вихідним станом

5.1.2 Дослідження гострої токсичності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем. Розрахунок терапевтичної дози клопідогрелю для ректального введення: (1/20 від LD_{50} при внутрішньошлунковому шляху введення) складає 2900:20 145 мг/кг. Далі, розділивши 145 на 5.9 (коефіцієнт перерахунку експериментальної дози з щура на людський організм), отримуємо 24,57 мг/кг. Потім 24,6 мг/кг (при середній масі щурів в експерименті ~ 200 г), ділимо на 5 і отримуємо шукану дозу = 4,92 мг/особина в супозиторії (округлюємо до 5 мг на 1 мл основи). Для порівняння отриманої дози з використовуваною в клініці добовою дозою клопідогрелю в таблетованій формі оригінального препарату «Плавікс» (75-300 мг) 5 мг множимо на 65 кг (маса пацієнта), отримуємо шуканий результат = 325 мг, що порівняно з клінічною разовою дозою референтного препарату (75-300 мг одноразові в 1-у добу застосування).

Вивчення нешкідливості супозиторіїв з клопідогрелем для ректального введення проводили в субтоксичній дозі, яка згідно з рекомендаціями в 10-20

разів перевищує терапевтичну 5 мг/особина x 15 (середнє значення між 10 і 20) =75 мг/супозиторій [151].

Вивчали вплив супозиторіїв з клопідогрелем на загальний стан експериментальних тварин, стан їх шерсті, шкіри і слизових оболонок (забарвлення, наявність і характер виділеннї, набряклість, консистенцію і колір фекалії). Ректально вводили підплавлену до мазеподібного стану супозиторну масу клопідогрелю що перевищує в 15 разів терапевтичну дозу, а саме – 75 мг в об'ємі 1 мл поліетиленоксидної основи і вводили при температурі 35-37°C. Контрольна група тварин отримувала основу-плацебо в аналогічному об'ємі. Тварини розділяли на 3 серії по 6 особин: 1 серія – ректальні супозиторії з клопідогрелем в субтоксичній дозі 75 міліграм і 2 серія – ректальні супозиторії з аналогічною дозою препарату «Плавікс», 3-а – контрольна (супозиторна гідрофільна основа без субстанції). За тваринами спостерігали впродовж 6 год після введення клопідогрелю і через 14 діб після введення препарату. Поведінкові реакції вивчали за допомогою методики «відкрите поле». Спостереження за тваринами проводили впродовж 2 хв і реєстрували наступні показники: число пересічених квадратів (горизонтальна рухова активність), число вставання на задні лапи (вертикальна рухова активність) і число заглядань в отвори (орієнтовний рефлекс), число виходів в центральну зону, кількість фекальних болюсів (емоційний чинник)[153].

Фіксували динаміку вокалізу, агресії, лякливості. За наявності відмічали тремор, парези, судоми. Спостерігали за змінами рефлексів (слухового, рогівки, іпсілатерального згинального, синдрому «горбатості»). У динаміці реєстрували фізіологічні показники: частоту дихання, ректальну температуру, наявність або відсутність екзофтальму, птозу. Реактивність тварин оцінювалася по характеру реакції на зміну навколишньої обстановки у вигляді переміщення на відкритий стіл, де настороженість визначалася орієнтовними рефлексами при використанні звукового подразника (гучний хлопок). Лякливість тварин оцінювалася при дотику корнцангом. Тремор, судоми, характер ходи, зміни положення тіла і кінцівок оцінювалися при візуальному спостереженні.

Роговічний і слуховий рефлексі оцінювалися по реакції висмикування голови при роздратуванні рогівки і слухового проходу відповідно. Іпсилатеральний згинальний рефлекс вимірювався шляхом здавлення лапи [154].

Реєстрація больової реакції здійснювалася при накладенні затиску на основу хвоста. Загальний тонус скелетних м'язів оцінювався по висмикуванню передньої лапки при захопленні її.

Частота дихання визначалася при підрахунку кількості дихальних рухів за хв. Результати вивчення гострої токсичності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем в субтоксичній дозі наведені в табл. 5.2.

Вони показують, що одноразове ректальне введення максимально допустимого об'єму 1 мл розігрітого до температури 37,5°C супозиторія з клопідогрелем щурам масою в дозі 75 мг/особина не викликає загибелі тварин дослідної групи впродовж двотижневого періоду.

Таблиця 5.2

Результати визначення гострої токсичності ректальних супозиторіїв з клопідогрелем в субтоксичній дозі

Об'єм, мл	Доза, мг/супозиторій	Кількість щурів 14 днів			Летальність, %
		загальне	загиблих	що вижили	
1-1,5	75	18	0	6	0

При аналізі динаміки поведінкових реакцій і рефлексів між серіями експериментальних тварин (клопідогрель і «Плавікс» на поліетиленоксидному носії) і поліетиленоксидній основі-плацебо достовірних відмінностей не зафіксовано (табл. 5.3).

**Динамка маси тіла щурів при ректальній аплікації супозиторній маси
клопідогрелю протягом двох тижнів**

Серії тварин	Початкова маса (M ± m)	7-а доба (M ± m)	14-а доба (M ± m)
Супозиторна маса з клопідогрелем 75 мг (n=6)	212,5±12,8	214,7±14,5	216,0±12,8
Супозиторна маса на основі «Плавіксу» (n=6)	209,3±12,70	213,4±9,80	216,2±13,4

При аналізі динаміки поведінкових реакцій і рефлексів між серіями експериментальних тварин (клопідогрель субстанція і «Плавікс» в поліетиленоксидній основі) і супозиторного носія відмінностей не фіксували.

Після загибелі лабораторних тварин після передозування ефіру здійснювали скринінгове патоморфологічне вивчення основних органів і систем.

Макро- і мікроскопічних змін в мозковій тканині, серці, легенях, печінці і нирках в порівнянні з контрольною групою, який вводили ректально супозиторну масу без субстанції не виявлено.

5.1.3 Оцінка місцево-подразнюючої дії клопідогрелю в формі ректальних супозиторіїв. Дослідження місцево-подразнюючої дії ректальної лікарської форми клопідогрелю проводили на 8 білих щурах масою 210,5±13,2 г з чистими здоровими шкірними покривали, що не мали механічних пошкоджень. Перед проведенням експерименту вовну лабораторних тварин по обидві сторони від хребта на симетричних ділянках видаляли методом депіляції. Але при цьому між цими ділянками залишали 2 см вовняного покриву.

Нанесення супозиторної маси на поліетиленоксидній основі з клопідогрелем проводили при температурі докільля 18-24°C, попередньо підплавив її до мазеподібної консистенції. Праву сторону тулуба обробляли

досліджуваною лікарською формою, а ліву, яка була контрольною, основою-плацебо.

Після аплікації контрольної композиції її злизування не спостерігалось, що ми обумовлюємо наявністю у АФІ вираженого гіркового смаку. Час експозиції складав 4 год. Після здійснення одноразового нанесення лікарської форми спостерігали за тваринами на протязі двох тижнів.

Нанесення досліджуваного препарату здійснювали в чітко дозованих кількостях на підготовлені ділянки шкіри тварин шляхом рівномірного розподілу лікарського засобу на всій її поверхні, розраховуючи на 1 кг маси тіла. На протязі проведення експерименту для дослідної і контрольної груп тварин були створені однакові умови.

Дозу для нашкірної аплікації розраховували з урахуванням попередніх результатів визначення гострої токсичності клопідогрелю при внутрішньоочеревинному і пероральному введеннях, а саме – 2900 і 3250 мг/кг (в середньому 3000 мг), яка була скоректована до максимальної терапевтичної дози $1/20$ від $3000=150$ мг/кг. Далі проводили перерахування з урахуванням середньої маси експериментальних щурів (150 мг): $5=30$ мг субстанції клопідогрелю на особину, після чого її гомогенізували у в 1 мл поліетиленоксидній основи.

В результаті дослідження місцево-подразнюючої дії супозиторної маси з клопідогрелем на гідрофільній основі еритеми, набряку, тріщин, виразок, зміни температури епідермісу, зниження опору шкіри постійному електричному струму 9 V при двократній гальванізації впродовж 5 хв не зареєстровано (табл. 5.4).

**Результати вивчення шкірно-подразнюючої дії
3%-ї супозиторної маси з клопідогрелем**

Препарат	Шкіра (1-14 днів)		Загальна поведінка (1-14 днів)
	почервоніння	ушкодження	
3%-а супозиторна маса клопідогрелю	0	0	Відхилень немає

У зв'язку з цим представляється можливим зробити висновок про відсутність місцево-подразнюючої дії у супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

5.2 Порівняльне вивчення специфічної активності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем

Теоретичні передумови для розробки ректального шляху введення клопідогрелю базуються на даних, що антиагрегаційний ефект речовини здійснюється його основним метаболітом, що утворюється після «першого печінкового проходження», тоді як сам клопідогрель в цьому аспекті неактивний. Таким чином слід чекати, що прискорений транспорт субстанції в печінку пропорційно може прискорити початок розвитку первинної фармакологічної реакції метаболіту клопідогрелю. Відомо, що ректальне введення АФІ дозволяє безпосередньо транспортувати речовину по верхніх і середніх гемороїдальних венах, а по нижніх – спочатку у великий круг кровообігу і тільки після цього – у печінку. Розподіл лікарської речовини по вказаних шляхах кровообігу дозволяє істотно прискорити і пролонгувати терапевтичний ефект, а також, можливо, зменшити разову дозу після відношення до перорального введення за рахунок зменшення його втрат при проходженні травного тракту. Раніше встановлено, що після метаболічної

активації в печінці при першому проходженні фармакологічні ефекти клопідогрелю опосередковують P2-пуріноцепторами (їх різновидом P2 YAC), які локалізуються на поверхні тромбоцитів [155]. У тромбоцитах здорових добровольців, отримуючих клопідогрель в терапевтичній дозі (75 мг/добу), було відмічено послаблення інгібуючої дії АДФ на активність аденілатциклази і зниження числа місць зв'язування для 2-метилтіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни його рецепторної афінності [156]. Клопідогрель не взаємодіє з пуріноцепторами тромбоцитів, опосередуючими мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію (P2Y1) або приплив катіонів (P2X1) і не попереджає зміну форми цих елементів крові, що викликається АДФ [157]. У клінічних дослідженнях були продемонстровані цілий ряд позитивних ефектів клопідогрелю на активацію і агрегацію тромбоцитів. Встановлено, що призначення клопідогрелю здоровим добровольцям впродовж 7-8 днів (75 мг/добу) інгібувало зв'язування фібриногену, що викликалося АДФ, за рахунок послаблення активації рецепторного комплексу GP IIb/IIIa, не чинячи на нього модифікуючої дії [152]. Здатність клопідогрелю послабляти інгібуючу дію АДФ на активність аденілатциклази і зниження числа місць зв'язування для 2-метилтіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни його рецепторної афінності покладена в основу методики порівняльного вивчення специфічної активності клопідогрелю в даному дизайні експерименту [158].

Перед початком дослідження тварини були розподілені на 2 серії по 12 особин: (досвідчена і контрольна) з референтним препаратом «Плавікс» («Санофі Вінтроп Індастрія», Франція) за допомогою методу рандомізації.

Досліджувану субстанцію клопідогрелю вводили ректально в дозі 5 мг на 1 мл основи при температурі 37,5°C. Референтний препарат вводився внутрішлунково в еквімолярній дозі.

Біоеквівалентність клопідогрелю і «Плавіксу» порівнювали, враховуючи їх первинну фармакологічну реакції у відповідність з динамікою змін індукованої АДФ агрегації тромбоцитів на піку дії препарату, яка настає після ректальної разової аплікації через 6 годин. Накопичувальний антиагрегаційний

ефект вимірювали через 5 діб щоденного ректального введення дослідного препарату клопідогрелю і його перорального застосування в таблетованій формі референтного препарату. Результати досліджень наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Вплив ректальних супозиторіїв з клопідогрелем на АДФ-індуковану (5 мкМ) агрегацію тромбоцитів ($\Delta\%$ інгібування агрегації тромбоцитів)

Час після введення	Клопідогрель супозиторії (M \pm m)	Плавікс (M \pm m)
6 год	44,6 \pm 6,2*	40,4 \pm 5,4
5 доба	67,7 \pm 7,2*	58,8 \pm 4,4*

Примітка. *p < 0,05

На їх основі встановлено статистично значущі відмінності в інгібуванні індукованої агрегації тромбоцитів через 6 годин при ректальному введенні клопідогрелю і у шлункового введення референтного препарату, що свідчить про ефективність ректального аплікаційного трансмукозного введення АФІ, що вивчається. На 5-у добу введення препаратів інгібування індукованої агрегації тромбоцитів значно збільшується, що підтверджується літературними даними про накопичувальний ефект клопідогрелю при щоденному вживанні [159]. При порівнянні цифрового матеріалу таблиці очевидно, що ректальне введення клопідогрелю ефективніше в порівнянні з пероральним, що, по видимому пов'язано зі швидшим вступом субстанції в печінку і утворенні активного метаболіту клопідогрелю, який і має інгібуючий ефект відносно індукованої і спонтанної агрегації тромбоцитів в крові тварин і людини. Отримані дані дають вагомні аргументи на користь створення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем, оскільки в клінічних умовах швидше досягнення антиагрегаційного ефекту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом є першочерговим завданням клінічної фармакології і фармації.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення гострої токсичності субстанції клопідогрелю показало, що при внутрішньоочеревинному, ректальному і пероральному шляхах введення досліджувана лікарська речовина відноситься до помірно токсичних речовин.

2. При проведенні досліджень по вивченню гострої токсичності клопідогрелю в дозі, що в 15 разів перевищує терапевтичну при ректальному введенні, загибелі тварин не відзначалося. При вивченні впливу супозиторіїв клопідогрелю в дозі 75 міліграм на особину при 2-х тижневому спостереженні не встановлено статистично значущих відмінностей ні в динаміці фізіологічних параметрів життєдіяльності, ні у відправленні поведінкових і орієнтовних рефлексів в порівнянні з контролем (основа-плацебо).

3. Встановлено, що клопідогрель в формі ректальних супозиторіїв 0,075 г не викликають місцево-подразнюючої дії при нашкірних аплікаціях на неушкоджену шкіру щурів.

4. На біохімічній моделі патології аплікаційна м'яка лікарська форма клопідогрелю у вигляді ректальних супозиторіїв проявляє індуковану антиагрегаційну активність і її введення не супроводжується побічними ефектами і небажаними явищами.

5. Ректальні супозиторії з клопідогрелем проявляють більш швидший достовірний антиагрегаційний ефект в порівнянні з внутрішньо шлунковим введенням.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі комплексних фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем для терапії і профілактики атеротромбозу. Запропонована науково обґрунтована технологічна схема виробництва ректального аплікаційного препарату клопідогрелю та встановлені контрольні параметри технологічного процесу. Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю в умовах аптек, яка запропонована у формі інформаційного листа Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

2. Встановлено, що забезпечення населення України доступними і ефективними антиагрегантними лікарськими засобами здійснюється в недостатній мірі. Це обумовлює доцільність і необхідність досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі клопідогрелю, які спроможні поєднувати доступну ціну і комплаєнтність з високою ефективністю і безпечністю при застосуванні.

3. Основними фармацевтичними факторами, що мають кардинальний вплив на інтенсивність вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних, є природа допоміжних речовин (поверхнево-активних речовин і основи) і концентрація ПАР. Виявлено, що супозиторний носій, який представляє собою комплекс поліетиленоксидної основи і 2% твіну-80, забезпечує оптимальні біофармацевтичні показники даного фармакотерапевтичного засобу.

4. Науково обґрунтовано температурний режим виготовлення супозиторіїв з клопідогрелем, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих і допоміжних речовин. Виявлено, що розроблена ректальна лікарська форма клопідогрелю за структурно-механічними властивостями відноситься до тиксотропних систем, що підтверджується відповідним показником «механічної стабільності» (1,14).

5. За допомогою термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між клопідогрелем, ПАР, компонентами поліетиленоксидної основи і стійкість даної механічної суміші складових супозиторної рецептури в межах температур, що супроводжують виробництво цієї ректальної лікарської форми.

6. Виявлено, що виробництво лікарської форми клопідогрелю для ректального застосування не потребує застосування в своєму складі допоміжних речовин-консервантів, оскільки рівень мікробної контамінації розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ 1 до лікарських засобів для ректального введення.

7. Основні фізико-хімічні властивості та рівень мікробної контамінації м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю залишаються стабільними протягом 1 року (дослідження тривають) експериментального зберігання супозиторіїв в капсулах парафінованих в умовах холодильника (2-8°C).

8. Доклінічними дослідженнями розроблених ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г встановлено, що вони відносяться до III класу токсичності (помірно токсичні), не проявляють шкіроподразнюючої дії. Доведена виражена індукована антиагрегаційна активність розробленої лікарської форми, що значущо перевищує такий показник у порівнянні з пероральним застосуванням клопідогрелю в таблетованій формі. При цьому виявлена задовільна переносимість супозиторіїв з клопідогрелем при практичній відсутності побічних реакцій від їх застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gulel O. Kardiyovaskuler risk faktorleri Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012. V. 29, № 3. P. 107–116.
2. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С. Н. Толпыгина и др. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012. Т.8, № 2. С. 205-210.
3. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови при хронической обструктивной болезни легких, атеротромбозе, тромбофилии / Е. А. Шелест и др. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. № 11. С. 4-7.
4. Мазур Н. А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. *Consilium Medicum*. 2017. № 19 (1). С. 30-35.
5. Кручинский Н. Г. Патогенез ишемической болезни сердца: роль тромбоцитарного и трансформирующего факторов роста. *Вісник Магілеускага Дзяржаўнага Універсітэта ім. А.А. Куляшова. Серыя В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія*. 2013. № 2 (42). С. 95-106.
6. Захарова Н. О. Особенности системы гемостаза у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий. *Успехи геронтологии*. 2013. Т. 26, № 3. С. 492-495.
7. First experience of application of new P2Y₁₂ receptor blocker – prasugrel (clinical case) / E. V. Tavlyuyeva et al. *Неотложная кардиология*. 2018. № 3. С. 24-28.
8. Жунусов Е. С. Современная антитромботическая терапия у больных кардиологического профиля. *Научные исследования и разработки молодых ученых* : сборник материалов VII Международной молодежной научно-практической конференции / под общ. ред. С. С. Чернова. Новосибирск : Изд-во НГТУ, 2015. С. 36- 41.

9. Компендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К. : Морион, 2018. 2385 с.
10. Василевский И. В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. 2014. № 6. С. 5-14.
11. Темная И. С. Механизмы действия различных групп антиагрегантов. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2014. № 4. С. 39-44.
12. Диагностика и лечение хронической болезни сердца / Ю. А. Карпов и др. *Кардиологический вестник*. 2015. Т.10, № 3. С. 3-33.
13. Соловьева Э. Ю., Джутова Э. Д., Тютюмова Е. А. Антитромбоцитарная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2016. № 8. С. 44-49.
14. Ректальный путь как альтернативный способ введения лекарственных веществ / Н. А. Кондрашова и др. *Сборник публикаций научного журнала «Globus» по материалам XXV международной научно-практической конференции 1 часть: «Достижения и проблемы современной науки» г. Санкт-Петербурга : сборник со статьями (уровень стандарта, академический уровень)*. Ст-Птб. : научный журнал «Globus», 2017. С. 36-39.
15. Панкрушева Т. А. Исследования по разработке ректальной лекарственной формы с анаприлином. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. 2016. С. 96-99.
16. Петрова Э. А. Пути и способы введения лекарственных средств в организм животных : учеб. пособие [электронный ресурс]. Красноярск, 2019. 129 с.
17. Киреева В. В., Лифшиц Г. И., Апарцин К. А. Трансляционные исследования факторов толерантности к повреждению сосудистой стенки и ее регенераторного потенциала. *Наука в современном информационном*

обществе : матер. IV междунар. научн.-практ. конф. М. : научно-издательский центр «Академический», 2014. С. 52.

18. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH / ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 1. С. 7-94.

19. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 7. С. 7-79.

20. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD / ESC. *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 3. С. 7-61.

21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 4. С. 5-100.

22. Попова Л. В., Аксенов М. Б., Хлевчук Т. В. Антиагрегантная терапия в кардиологии. *Клиническая медицина.* 2016. Т. 94, № 10. С. 729-735.

23. Шилов А. А. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Трудный пациент.* 2013. Т. 11, № 4. С. 3-8.

24. Schor K. Acetylsalicylic Acet. Weinheim : Wiley, 2016. 453 p.

25. Попова Л. В., Бокарев И. Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. *Практическая медицина.* 2014. № 6 (82). С. 22-28.

26. Gallego-Fabrega C., Krupinski J., Fernandez-Cadenas I. Drug resistance and secondary treatment of ischaemic stroke: The genetic component of the response to acetylsalicylic acid and clopidogrel. 2015. Vol. 30, № 9. P. 566-573.

27. Gender differences in hemorheological parameters and in in vitro platelet aggregation in acetylsalicylic acid and clopidogrel treated vascular patients / K. Koltai et al. *Biorheology.* 2014. Vol. 51, № 2-3. P. 197-206.

28. Аспиринорезистентность: причины, принципы диагностики, клинические исходы / А. Т. Душпанова и др. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2016. № 2. С. 87-93.

29. Воржева И. И. Аспириновая бронхиальная астма: особенности диагностики и лечения. *Практическая пульмонология.* 2015. № 1. С. 2-12.

30. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии / Е. М. Зеленская и др. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015. № 1. С. 12-19.

31. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра профиль) / Ю. В. Лукина и др. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 3. С. 306-313.

32. Жунусов Е. С. Современные аспекты применения антиагрегантов. *Мир науки и молодежь* : материалы международной конференции молодых ученых. Караганда, 2014. С. 119-124.

33. Михайлова И. Е. Антитромбоцитарные препараты в профилактике и лечении коронарного атеротромбоза. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2014. Вып. 1. С. 55-63.

34. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике. *Атеротромбоз*. 2016. № 2. С. 89-95.

35. Темная И. С., Чеча О. А. Чеча Механизмы действия различных групп антиагрегантов. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2014. № 4. С. 39-44.

36. Меситская Д. Ф., Никитина Ю. М., Копылов Ф. Ю. Современная антитромбоцитарная терапия. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013. № 6 (4). С. 19-23.

37. Драпкина О. М., Клименков А. В., Ивашкин В.Т. Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 5 (7). С. 124-130.

38. Енисеева Е. С. Выбор антитромботической терапии после острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. Т. 116, № 1. С. 138-141.

39. Heeney M. M., Hoppe C. C., Abboud M. R. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *The New England journal of medicine*. 2016. № 374. P. 625-635.

40. The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel. The PARADOX Study / P. A. Gurbel et al. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 62, № 6. P. 505-512.

41. Тарасов А. В. Клопидогрель, прасугрель, тикагрелор в антитромбоцитарной терапии. *Перспективы развития современной медицины : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. Орел, 2015. С. 64-67.

42. Clemmenen P., Dridi N. P., Holmvang L. Dual Antiplatelet Therapy with Prasugrel or Ticagrelor Versus Clopidogrel in Interventional Cardiology. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2013. Vol. 27, № 3. P. 239-245.

43. Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Фисун Н. И. Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. *Лечащий врач*. 2015. № 3. С. 44-49.

44. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study / M. Laine et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014. № 111 (02). P. 273-278.

45. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction / M. P. Bonaca et al. *The New England journal of medicine*. 2015. № 372. P. 1791-1800.

46. Ticagrelor Increases Adenosine Plasma Concentration in Patients With an Acute Coronary Syndrome / L. Bonello et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, № 9. P. 872-877.

47. Попова Л. В. Современные принципы антитромбоцитарной терапии. *Клиническая медицина*. 2017. Т. 95, № 7. С. 586-593.

48. Hunek P. Nová protidestičková léčiva – prasugrel, tikagrelor, kangrelor. *Prakt. Lékařen*. 2014. № 10 (5). S. 161-165.

49. Impact of Intraprocedural Stent Thrombosis During Percutaneous Coronary Intervention. Insights From the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention) / P. Généreux et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, № 7. P. 619-629.

50. Franchi F., Rollini F., Muñiz-Lozano A. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013. Vol. 11, № 10. P. 1279-1291.

51. Qamar A., Bhatt D. L. Current status of data on cangrelor. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016. Vol. 159. P. 102-109.

52. Якусевич В. В., Якусевич В. Вл., Позднякова Е. М. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 7. С. 120-126.

53. Меситская Д. Ф., Никитина Ю. М., Копылов Ф. Ю. Современная антитромбоцитарная терапия. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013. № 6 (4). С. 19-23.

54. Angiolillo D. J., Welsh R. C., Trenk D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Elinogrel. Results of the Platelet Function Substudy From the Intravenous and Oral Administration of Elinogrel to Evaluate Tolerability and Efficacy in Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention Patients (INNOVATE-PCI) Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012. Vol. 5, № 3. P. 347-356.

55. New Frontiers in the Management of Acute Coronary Syndromes: Cangrelor and Elinogrel / I. Bonadei et al. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*. 2014. Vol. 9, № 1. P. 22-27.

56. Саливончик Д. П. Адекватная антитромботическая терапия в аспекте снижения смертности по результатам международных клинических исследований. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013. № 1 (35). С. 22-29.

57. Шилов А. М., Скотников А. С., Шульгина Е. С. Клинико-фармакологические ниши применения антиагрегантов. *Лечащий врач*. 2015. № 7. С. 15-23.

58. Михайлова З. Д., Черепанова В. В., Михайлова Ю. В. Тромбоцитопении в практике кардиолога. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017. № 4. С. 53-61.

59. Герасименко Н. Д., Расин М. С. Антитромботическая терапия в профилактике сердечно-сосудистых событий (смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт) у больных хронической сердечной недостаточностью. *Проблеми екології та медицини*. 2017. Т. 21, № 5-6. С. 23-33.

60. Janković S. Imuna trombocitopenija izazvana lekovima. *Racionalna terapija*. 2015. Vol. 7, № 2. S. 29-33.

61. Антитромботическая терапия как первичная и вторичная профилактика инсульта / Е. И. Чуканова и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016. Т. 116, № 10. С. 85-88.

62. Ковальчук В. В. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. № 19. С. 52-60.

63. Таирова Р. Т. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола для вторичной профилактики ишемического инсульта. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017. № 2-3. С. 15-18.

64. Лизогуб В. Г., Купчинская Е. Г., Бугайцев А. А. Цилостазол – антиагрегант с большими перспективами. *Ліки України*. 2018. № 2 (218). С. 12-17.

65. Кобза И. И., Рудык Т. Б., Кобза Т. И. Современная дезагрегантная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сердце и сосуды*. 2014. № 1 (45). С. 89-96.

66. Кашанская О. К. Антиагреганты в лечении ишемической болезни сердца. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2013. Т. 14, № 2. С. 255-260.

67. Ушкалова Е. А. Ворапаксар – первый представитель нового класса антиагрегантов. *Фарматека*. 2014. № 9. С. 76-80.

68. Эффективное использование дезагрегантов после реконструктивных операций / Д. В. Крылов и др. *Медицинский совет*. 2017. № 12. С. 148-153.

69. Герасименко Н. Д., Расин М. С. Антитромботическая терапия в профилактике сердечно-сосудистых событий (смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт) у больных хронической сердечной недостаточностью. *Проблеми екології та медицини*. 2017. Т. 21, № 5-6. С. 23-33.

70. Моисеев С. В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра. *Consilium Medicum Ukraina*. 2013. Т. 8, № 2. С. 27-32.

71. Шилов А. М., Скотников А. С., Шульгина Е. С. Клинико-фармакологические ниши применения антиагрегантов. *Лечащий врач*. 2015. № 7. С. 15-23.

72. Karaźniewicz-Łada M., Danielak D., Główka F. Leki przeciwplateletkowe nowej generacji. Anti-platelet drugs of new generation. *Farmacja Współczesna*. 2013. № 6. S. 1-5.

73. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2015. № 5. С. 6-10.

74. Mega J. L., Tabassome S. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015. V. 386, № 9990. P. 281-291.

75. Aspect of Thrombolytic Therapy: A Review / A. Ramjan et al. *The Scientific World Journal*. 2014. Режим доступа к журн. :

<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/586510/abs/>

76. Сравнительная оценка содержания примесей в лекарственных средствах, содержащих клопидогреля бисульфат / С. Б. Сеткина и др. *Вестник фармации*. 2014. № 2 (64). С. 50-58.

77. Полтораки В. В., Липсон В. В. Бренды и генерики: критерии оценки эффективности. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 6. С. 61-70.

78. Ford N., Taubert D. Clopidogrel, CYP2C19, and a Black Box. *Clinical Pharmacology*. 2013. Vol. 53, № 3. P. 241-248.

79. Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю. Антитромбоцитарная терапия в профилактике неблагоприятных сосудистых событий после коронарной реваскуляризации. Есть ли консенсус мнений? *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 6 (110). С. 71-76.

80. Индивидуальная профилактика повторных коронарных событий лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева и др. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016. № 3. С. 86-87.

81. Шишкова-Лаврусь М. В., Овчинникова Е. А. Антиагрегантные препараты в лечении и профилактике ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста и долгожителей. *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии* / под ред. Г. П. Котельникова, Н. О. Захаровой. Самара : Самар. Гос. мед. ун-т., 2015. С. 385-390.

82. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency / R. Ebrahimi et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. Vol. 97, № 1. P. 15-21.

83. The Hawaii clopidogrel lawsuit: the possible effect on clinical laboratory testing / A. Wu et al. *Personalized Medicine*. 2015. Vol. 12, № 3. P. 111-125.

84. Microvascular integrity plays an important role for graft survival after experimental skin transplantation / B. Motsch et al. *Transplant Immunology*. 2015. Vol. 33, № 3. P. 204-209.

85. Effect of Clopidogrel on Thrombus Formation in an Ex Vivo Parallel Plate Flow Chamber Model Cannot Be Reversed by Addition of Platelet Concentrates or vWF Concentrate / J. Kira et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2017. Vol. 124, № 4. P. 1091-1098.

86. Clinical Pharmacokinetics of Clopidogrel and Its Metabolites in Patients with Cardiovascular Diseases / M. Karaźniewicz-Łada et al. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014. Vol. 53, № 2. P. 155-164.

87. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: A new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor / B. S. Lowe et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. Vol. 27, № 11. P. 1176-1183.

88. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии / Е. В. Тавлуева и др. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. № 4. С. 27-35.

89. Биомаркеры системного воспаления у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна / В. И. Рузов и др. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019. № 2. С. 38-43.

90. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахицефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде / С. Барбараш и др. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017. № 2. С. 22-39.

91. Capodanno D., Alberts M. J., Angiolillo D. J. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2016. Vol. 13. P. 609-622.

92. Meta-analysis of clopidogrel pretreatment in acute coronary syndrome patients undergoing invasive strategy / R. Nairooz et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 229, № 15. P. 82-89.

93. Huckvale K., Car J. Implementation of Mobile Health Tools. *JAMA*. 2014. Vol. 311 (14). P. 1447-1448.
94. Clopidogrel Response Variability: Etiology and Clinical Relevance / L. Bonello et al. *Current cardiovascular risk reports*. 2015. Vol. 9 (3). P. 1-9.
95. Impact of Switching From Prasugrel to Clopidogrel Shortly After a Percutaneous Coronary Intervention Without a Loading Dose of Clopidogrel / E. Mizrahi et al. *J. Invasive cardiol*. 2015. Vol. 27 (12). P. 543-546.
96. Ibanez B., Fuster V. Early intravenous beta-blockade before primary percutaneous coronary intervention gives major benefits apparently without side effects. *Journal of the american college of cardiology*. 2014. Vol. 64, № 17. P. 1864-1866.
97. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial Infarction: A meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore et al. *The american journal of medicine*. 2014. Vol. 127, № 10. P. 939-953.
98. Реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля (кардиологическая реабилитация) : национальные рекомендации / Суджаева С. Г. и др. Минск : Министерство здравоохранения республики Беларусь, 2010. 236 с.
99. Мамедов М. Н. Преимущества клопидогреля во вторичной профилактике ишемической болезни сердца: от механизмов действия до клинических исследований. *Лечебное дело*. 2017. № 2. С. 74-78.
100. Научно-методические подходы и результаты фармацевтической разработки суппозитория / Т. А. Панкрушева и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 3. С. 38-43.
101. Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозитория, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е. В. Симонян и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2014. Вып. 26, № 11 (182). С. 255-257.

102. Манджиголодзе Т. Ю., Арчинова Т. Ю., Романцова Н. А. Детские суппозитории с цетиризина дигидрохлоридом для профилактики и лечения аллергических заболеваний. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013. Т. 15, № 3 (6). С. 1860-1863.

103. Разработка состава и технологии суппозиторий противовоспалительного действия / А. Ю. Саенко и др. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 4. С. 468-473.

104. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий / Л. К. Кучина и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2014. Вып. 27, № 18 (189). С. 234-237.

105. Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування / Д. М. Романіна и др. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 37-42.

106. Базарнова Н. Г., Картавых И. В. Мягкие лекарственные формы : учеб.-метод. пособие: для магистров, обучающихся по направлению 020100.68 «Химия». Барнаул, 2013.

107. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозиторий / Н. А. Нагорная и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2 (12). С. 30-32.

108. Дослідження впливу деяких фармацевтичних факторів на стабільність супозиторіїв з олією чебрецю / Н. В. Мельникова и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2 (12), дод. С. 219.

109. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке новых составов суппозиторий / Т. А. Панкрушева и др. *Университетская наука: взгляд в будущее* : матеріали междунар. науч.-практ. конф. посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. Курск, 2016. С. 99-103.

110. Солдатова Є. О. Фармакологічне дослідження протатопротекторної дії супозиторіїв з фітоекстрактами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія». Х., 2015. 22 с.

111. Романіна Д. М. Розробка складу, технології і біофармацевтичне вивчення м'яких лікарських засобів з празіквантелом для терапії акнеподібних дерматозів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Запоріжжя, 2017. 25 с.

112. Нагорна Н. О. Розробка складу та технології м'яких лікарських форм із вінпоцетином для терапії цереброваскулярної патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Запоріжжя, 2014. 24 с.

113. Одинцова Е. Б., Козлова Ж. М. Применение метода математического планирования при разработке вагинальных суппозиториях для лечения и профилактики вагинитов. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19, № 4. С. 131-135.

114. Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториях / И. М. Олейник и др. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 31-35.

115. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю. XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017. С. 235.

116. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации). К. : Авиценна. 2002. 586 с.

117. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Т. : ТДМУ, 2008. 368 с.

118. Шляхов Э. Н. Практическая эпидемиология. Кишинев : Штиинца. 1991. 567 с.

119. Дацько О. І. Імпортозаміщення у фармацевтичній галузі як пріоритет стратегії соціальної безпеки. *Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи* : матеріали всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. Х., 2013. С.109-120.

120. Обритько Б. А., Гончаренко Ж. В. Навчальна програма дисципліни «Дослідження ринку фармацевтичної продукції» (для спеціалістів, магістрів). К., 2004. 20 с.

121. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки [електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 13.09.2010 року № 769. Режим доступу :

http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html.

122. Інвалідність унаслідок хвороб системи кровообігу (первинна, прихована, прогнозована) / А. В. Іпатова и др. *Український терапевтичний журнал*. 2013. № 2. С 47-53.

123. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / В. Н. Коваленко и др. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 4. С. 17-24

124. Державний формуляр лікарських засобів [електронний ресурс]. Режим доступу :

<https://www.moz.gov.ua/ua/portal/>

125. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. Вінниця, НОВА КНИГА, 2004. 464 с.

126. Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В. Науково-методичні підходи до оцінки ефективності системи цін на лікарські засоби. *Вісник фармації*. 2010. № 3. С. 51-54.

127. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Немченко О. А. Ціноутворення на лікарські засоби : монографія [2-ге вид., доповн. та перероб.]. Х., 2012. 304 с.

128. McDonald M., Wilson H. Marketing plans: how to prepare them, how to use them. Wiley, 2011. 592 p.

129. Орлова Т. В., Панкрушева Т. А. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозитория. *Фармация*. 2014. № 1. С. 34-38.

130. Орлова Т. В. Особенности состава и перспективы использования жировых суппозиторных основ в фармацевтической практике. *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2013. Т. VIII, № 3. С. 74-78.

131. Биофармацевтическое исследование суппозитория парацетамола отечественных производителей / Т. В. Орлова и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2 (15). С. 70-75.

132. Разработка технологии суппозитория на основе полуфункционального антиоксиданта с учетом фармацевтических факторов / Клепикова С. Ю. и др. *Всерос. науч.-метод. конф. с международ. участ., посвящ. 95-летию Иркутского мед. университета* : сборник науч.-метод. трудов, 9-10 июня 2014 г. Иркутск, 2014. С. 146-147.

133. Кугач В. В., Ржеусский С. Э. Влияние технологических факторов на качество суппозитория. *Вестник фармации*. 2016. № 1 (71). С. 21-27.

134. Научно-методические подходы и результаты фармацевтической разработки суппозитория / Т. А. Панкрушева и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 3. С. 38-43.

135. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозитория / Л. К. Кучина и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2014. Вып. 27, № 18 (189). С. 234-237.

136. Глижова Т. Н., Смирнова О. Н., Смирнов А. А. Биофармацевтика. Разработка состава, технологические исследования и определение норм качества для композитных суппозитория. Saarbrücken : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2017. 152 s.

137. Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториев / И. М. Олейник и др. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 31-35

138. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю. XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017. С. 235.

139. Antypenko L., Gladysheva S., Vasyuk S. Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2016. Vol. 3, № 2. P. 17-22.

140. Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства суппозиториев с каптоприлом / Алмохамад Жумаа Абдуллах и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3 (10). С. 72-75.

141. Насыбуллина Н. М. Термический анализ в изучении физико-химических свойств нестероидного лекарственного вещества. *Современная фармация. Проблемы и перспективы развития* : V межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. Участием. Владикавказ, 2015. С. 112-114.

142. Дмитриенко А. О., Макушова Г. Н., Пожаров М. В. Термический и термогравиметрический метод анализа. Саратов : Ин-т химии СГУ, 2015. 50 с.

143. Гаммель И. В., Пятигорская Н. В., Рудакова И. П. Пятигорская Эволюция номенклатуры вспомогательных веществ в технологии суппозиториев. *Фармация*. 2018. Т. 67, № 7. С. 3-7.

144. Разработка способов и методик контроля качества магнитных лечебных средств (магнитных мазей, магнитных суппозиториев, железоуглеродного компонента для криохирургии) / Ю. Я. Харитонов и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 4 (17). С. 112-117.

145. Novel sample preparation method for surfactant containing suppositories: Effect of micelle formation on drug recovery / É. Kalmár et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013. Vol. 83. P. 149-156.

146. Демина Н. Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2. С. 60-69.

147. Савленко Е. А., Ткаченко Е. В. Значение управления рисками для качества на этапе доклинических исследований лекарственного препарата. *Управління якістю в фармації* : матеріали XI Науково-практичної конференції, 19 трав. 2017 р. Х., 2017. С. 152.

148. Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в России: проблемы и перспективы / А. Н. Мурашев и др. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015. № 2. С. 35-39.

149. Hayes A. W. Principles and methods of toxicology. Fifth Edition. New York : Raven Press, 2008. 2270 p.

150. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. *Фармакология и токсикология*. 1978. № 4. С. 497-502.

151. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Макаров В. А. и др. ; под ред. Миронова А. Н. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.

152. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*. 2000. Vol. 60. P. 347-357.

153. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М. : Высшая Школа, 1991. 400 с.

154. Воронина Т. А., Неробкова Т. Л. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р. У. Хабриева. [2-е изд.]. М. : Медицина, 2005. С. 277-295.

155. Role of P2Y1 purinoceptor in ADP-induced platelet activation / P. Savi et al. *FEBS Lett*. 1998. Vol. 422. P. 291-295.

156. The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADP-induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man / C. Gachet et al. *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 40. P. 229-238.

157. Comparison of antiplatelet effects of clopidogrel, aspirin and their combination in patients following myocardial infarction / K. Moshfegh et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 391 A. P. 1151-1168.

158. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З. А. Габбасов и др. *Лабораторное дело.* 1989. № 10. С. 15-18.

159. Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? / P. A. Gurbel et al. *Pharmacol. Res.* 1999. Vol. 40. P. 107-111.

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 355 - 2018

Випуск 27 з проблеми
«Фармація»
Підстава: рішення ЕПК «Фармація»
Протокол № 104 від 24.10.2018 р.

НАПРЯМ ВІПРОВАДЖЕННЯ:
ФАРМАЦІЯ.

**ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІВ З ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ
КЛОЩДОГРЕЛЬ В УМОВАХ АПТЕКИ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

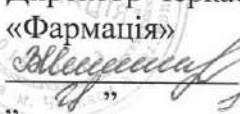
А В Т О Р И:
РЕДЬКІНА Є.А.,
ГЛАДИШЕВ В.В.,
КЕЧІН І.І.

м. Київ

Зосвідчую вірність копії з оригіналу
чений секретар Запорізького
університету

2

Додаток Б.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор Черкаського ОКП
 «Фармація»

 В.М. Ніколенко
 „___” _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; Є.А. Редькіна, В. В. Гладішев, І. Л. Кечин

3. Джерело інформації: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки / Є.А. Редькіна, В. В. Гладішев, І. Л. Кечин // Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2018. – Випуск 27 з проблеми «Фармація», № 355–2018. – 4 с.

4.Впроваджено: В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Черкаського ОКП «Фармація».

5. Термін впровадження: на проміжні 2019р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи , що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:



Додаток Б.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. директора Миколаївського
ПКВО «Фармація»
Є.О. Мельникова

„ 25 ” 2019 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського 26; Є.А. Редькіна, В.В. Гладишев, І.Л. Кечин.

3. Джерело інформації: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки / Є.А. Редькіна, В.В. Гладишев, І.Л. Кечин // Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2018. – Випуск 27 з проблеми «Фармація», № 355–2018. – 4 с.

4. Впроваджено: В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Миколаївського ПКВО «Фармація».

5. Термін впровадження: ис прогн 2019 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач МЛА №110 – філії ПКВО «Фармація»
Лисецький І. М. _____

Додаток Б.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КП «Фармація»

Р.В. Світлий

„ 15 ” _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; Є.А. Редькіна, В. В. Гладішев, І. Л. Кечин.

3. Джерело інформації: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки / Є.А. Редькіна, В.В. Гладішев, І. Л. Кечин // Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2018. – Випуск 27 з проблеми «Фармація», № 355–2018. – 4 с.

4. Впроваджено: В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Київського КП «Фармація».

5. Термін впровадження: на протезі 2019 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач аптеки № 7



Ломака О.М.

Додаток Б.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор ПрАТ
«Ліки Кіровоградщини»
С.В. Хільченко
2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; Є.А. Редькіна, В. В. Гладішев, І. Л. Кечин.

3. Джерело інформації: Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки / Є.А. Редькіна, В.В. Гладішев, І. Л. Кечин // Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2018. – Випуск 27 з проблеми «Фармація», № 355–2018. – 4 с.

4. Впроваджено: В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ПрАТ «Ліки Кіровоградщини».

5. Термін впровадження: на проміжній 2019 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач аптеки № 1



О.О.Хільченко

Додаток В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 НМАПО імені П. Л. Шупика,
 аспірант НАМН України,
 проф. Ю.П. Вдовиченко

20 9 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопидогрелом

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків, 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач Є. А. Редькіна

3. Джерела інформації:

3.1 Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.74-78.

3.2. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №2(27).- С.185- 189.

3.3. Редькіна Е.А. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с клопидогрелем / Е.А. Редькіна, В.В. Гладішев, Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №3(28).- С.281- 285.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри з фармацевтичної технології і біофармації Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: 20 9 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика,
 доктор фармацевтичних наук, професор



Л.Л. Давтян

Додаток В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач С. А. Редькіна
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / С. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.74-78.
 - 3.2. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / С. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №2(27).- С.185- 189.
 - 3.3. Редькіна Е.А. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с клопидогрелем / Е.А. Редькіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №3(28).- С.281- 285.
4. **Впроваджено:** В навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського Національного медичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».
5. **Термін впровадження:** 2018 - 2019 р.
6. **Ефективність впровадження:**


Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків		

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет», доктор фармацевтичних наук, професор

Д.В. Семенів

Додаток В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Тернопільського державного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського,
д.б.н., професор
Кліщ І.М.
2019 р.

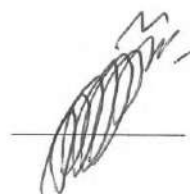


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач Є. А. Редькіна
- 3. Джерела інформації:**
- 3.1 Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.74-78.
- 3.2. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №2(27).- С.185- 189.
- 3.3. Редькіна Е.А. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с клопидогрелем / Е.А. Редькіна, В.В. Гладішев, Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №3(28).- С.281- 285.
- 4. Впроваджено:** В навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».
- 5. Термін впровадження:** 2019 - 2019 р.
- 6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків		

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, доктор фармацевтичних наук, професор



Т.А. Грошовий

Додаток В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету, д. біол. н.,
 професор Загайко А.Л.



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач Редькіна Є.А.

3. Джерела інформації:

3.1 Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.74-78.

3.2. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №2(27).- С.185- 189.

3.3. Редькіна Е.А. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с клопидогрелем / Е.А. Редькіна, В.В. Гладишев, Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №3(28).- С.281- 285.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: на угоді. 2019 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі промислової фармації		

Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 5 від «6» листопада 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації НФаУ,
 доктор фармацевтичних наук, професор

Є.В. Гладх

Додаток Д

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладішев В. В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3. 4. С. 12-15.
2. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладішев, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 214-213.
3. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74-78.
4. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 185- 189.
5. Редькіна Е. А., Гладішев В. В., Бурлака Б. С. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с клопидогрелем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 281-285.
6. Редькіна Е. А., Гладішев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования суппозиторий с клопидогрелем. *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 6. С. 779-785.

Продовж. дод. Д

7. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладішева С. А. Доцільність розробки нової лікарської форми з клопідогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х., 2016. С. 493.

8. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю. *XXI Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017. С. 235.*

9. Редькіна Е. А., Гладішева С. А. О влиянии концентрации поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 трав., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 168.

10. Редькіна Е. А., Гладішева С. А., Бурлака Б. С. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозитория. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14-15 листоп. 2017 р. Х., 2017. С. 241-242.

11. Редькіна Е. А., Гладішева С. А. Изучение влияния температурного режима изготовления суппозитория с клопидогрелем на стабильность ингредиентов лекарственной формы. *Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : збірник наукових праць Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології, 19 жовт. 2018 р. Х., 2018. С. 110-111.

Продовж. дод. Д

12. Редькина Е. А., Гладышев В. В. Изучение реологических характеристик ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць VII Міжнародної наук.-практ. дистанційної конференції, вип. 5. Х., 2018. С. 329-331.

13. Редькина Е. А., Гладышев В. В., Кечин І. Л. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2018. Вип. 27 з проблеми «Фармація», № 355-2018. 4 с.

Додаток Е

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2017 р., форма участі – публікація тез).
2. I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2017 р., форма участі – публікація тез).
3. III Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2017 р., форма участі – публікація тез).
4. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)» (м. Запоріжжя, 2018 р., форма участі – публікація тез).
5. Міжнародна науково-практична конференція з клінічної косметології «Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога» (м. Харків, 2018 р., форма участі – публікація тез).
6. VII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 2018 р., форма участі – публікація тез).